

## MENTIONS LEGALES

### Soliris® 300 mg solution à diluer pour perfusion Eculizumab

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Soliris 300 mg solution à diluer pour perfusion

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L'eculizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG<sub>2/4 κ</sub>) produit dans une lignée cellulaire NSO par la technique de l'ADN recombinant.

Un flacon de 30 mL contient 300 mg d'eculizumab (10 mg/mL).

Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 5 mg/mL.

##### Excipient(s) à effet notoire :

Sodium (5 mmol par flacon)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide, incolore, de pH 7.0.

#### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

##### 4.1 Indications thérapeutiques

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

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).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

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, neuromusculaires ou neuro-inflammatoires.

La perfusion à domicile peut être envisagée pour les patients ayant bien toléré les perfusions administrées en milieu hospitalier. La décision d'un patient de recevoir les perfusions à domicile doit être prise après une évaluation par le médecin traitant et sur recommandation de celui-ci. Les perfusions à domicile doivent être administrées par un professionnel de santé qualifié.

### Posologie

#### Population adulte :

##### Dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) :

La posologie dans l'HPN chez l'adulte ( $\geq 18$  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 ( $\geq 18$  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  $\geq 40$  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 3 <sup>e</sup> semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines
20 à < 30 kg	600 mg/semaine pendant 2 semaines	600 mg à la 3 <sup>e</sup> semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 à < 20 kg	600 mg/semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2 <sup>e</sup> semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines
5 à < 10 kg	300 mg/semaine pendant 1 semaine	300 mg à la 2 <sup>e</sup> 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).

#### Sujets âgés

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 5.1).

#### Insuffisance hépatique

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

#### Mode d'administration

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

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

La solution diluée de Soliris doit être administrée par voie intraveineuse en 25 à 45 minutes (35 minutes ± 10 minutes) chez l'adulte et en 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans 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 quatre heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

Les données de sécurité concernant les perfusions à domicile sont limitées. Des précautions supplémentaires au domicile sont recommandées, comme la disponibilité d'un traitement d'urgence pour les réactions à la perfusion ou l'anaphylaxie. Les réactions à la perfusion sont décrites dans les rubriques 4.4 et 4.8.

#### MAG réfractaire

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est généralement obtenue après 12 semaines de traitement par Soliris. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas de signes de bénéfice thérapeutique au bout de 12 semaines.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à l'eculizumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le traitement par Soliris ne doit pas être commencé chez les patients (voir rubrique 4.4) :

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Soliris ne devrait pas affecter la composante aplasique de l'anémie des patients atteints d'HPN.

#### Infection à méningocoque

Du fait de son mécanisme d'action, l'utilisation de Soliris augmente la prédisposition du patient à une infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). Une infection à méningocoque de tout sérotype peut survenir. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés au moins 2 semaines avant l'administration de Soliris à moins que le risque de retarder le traitement par Soliris soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients pour lesquels le traitement par Soliris a été initié dans un délai inférieur à 2 semaines après l'administration d'un vaccin antiméningococcique tétravalent doivent recevoir une antibioprofylaxie appropriée pendant 2 semaines après la vaccination. Les vaccins contre les sérotypes A, C, Y, W 135 et B lorsque disponibles, sont recommandés dans la prévention contre les sérotypes méningococciques communément pathogènes. Les patients doivent recevoir une vaccination conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients souffrant de maladies médiées par le complément, dont l'HPN, le SHUa, la MAG réfractaire et la NMOSD, peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, tels qu'une hémolyse (HPN), une MAT (SHUa), une exacerbation de la myasthénie acquise (MAG réfractaire) ou une poussée (NMOSD). Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, pour surveiller les symptômes de leur maladie.

La vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque. Les recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée d'antibiotiques doivent être prises en compte. Des cas d'infections à méningocoque, graves ou d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Soliris. La septicémie est une manifestation fréquente des infections à méningocoque chez les patients traités par Soliris (voir rubrique 4.8). Tous les patients doivent être surveillés afin de dépister tout signe précoce d'infection à méningocoque, examinés immédiatement en cas de suspicion d'infection et traités par une antibiothérapie appropriée si nécessaire. Les patients doivent être informés des signes et symptômes, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge médicale immédiate. Les médecins doivent informer les patients des bénéfices et des risques liés au traitement par Soliris et leur remettre le guide d'information patient et la carte de surveillance patient (voir détails dans la notice).

#### Autres infections systémiques

Du fait de son mécanisme d'action, le traitement par Soliris doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives. La sensibilité des patients aux infections en particulier par *Neisseria* et des bactéries encapsulées, peut être augmentée. Des infections graves à *Neisseria* sp. (autres que *Neisseria meningitidis*), y compris des infections à gonocoque disséminées, ont été rapportées.

Les patients doivent être informés des mentions figurant sur la notice qui leur est destinée pour améliorer leur connaissance des infections potentiellement graves, ainsi que de leurs signes et symptômes. Les médecins doivent informer les patients à propos de la prévention des infections à gonocoque.

#### Réactions à la perfusion

L'administration de Soliris peut entraîner des réactions lors de la perfusion ou une immunogénicité susceptible de provoquer des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris une anaphylaxie). Dans les études cliniques, 1 patient (0,9 %) atteint de MAg a présenté une réaction à la perfusion ayant nécessité l'arrêt du traitement par Soliris. Aucun patient atteint d'HPN, de SHU atypique ou de NMOSD n'a présenté de réaction à la perfusion ayant nécessité l'arrêt du traitement par Soliris. L'administration de Soliris doit être interrompue chez tous les patients présentant des réactions sévères à la perfusion ; ceux-ci doivent alors recevoir un traitement médical approprié.

#### Immunogénicité

Dans de rares cas, des réponses en anticorps ont été détectées chez les patients traités par Soliris au cours de toutes les études cliniques. Dans les études contrôlées *versus* placebo menées dans l'HPN, de faibles taux d'anticorps ont été rapportés avec une fréquence (3,4 %) similaire à celle observée sous placebo (4,8 %).

Chez des patients atteints de SHU atypique traités par Soliris, des anticorps dirigés contre Soliris ont été détectés chez 3 patients sur 100 (3 %) par un test ECL. Un patient atteint de SHU atypique sur 100 (1 %) avait de faibles valeurs positives en anticorps neutralisants.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo menée dans la MAg réfractaire, aucun patient (0/62) traité par Soliris n'a développé d'anticorps anti-médicament pendant la période de 26 semaines de traitement actif, tandis que dans une étude d'extension menée dans la MAg réfractaire, 2,6 % des patients au total ont été positifs pour les anticorps anti-médicament (AAM) lors de l'une des visites suivant l'inclusion. Les résultats positifs pour les AAM semblaient être transitoires, car il n'a pas été observé de titres positifs lors des visites suivantes et ces patients ne présentaient pas de signes cliniques évocateurs d'un effet de la présence d'AAM.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo menée dans la NMOSD, 2 patients sur 95 (2,1 %) traités par Soliris ont développé des anticorps anti-médicament (AAM) après le début du traitement. Aucun des deux patients n'a développé d'anticorps neutralisants. Dans les échantillons positifs pour les AAM, les titres d'anticorps étaient faibles, et les anticorps transitoires. Il n'a pas été observé de corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les effets indésirables.

#### Vaccination

Avant de débuter un traitement par Soliris, il est recommandé que les patients atteints d'HPN, de SHU atypique, de MAg réfractaire et de NMOSD soient vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. De plus, tous les patients doivent être vaccinés contre les infections à méningocoque au moins 2 semaines avant d'administrer le traitement par Soliris à moins que le risque dû au fait de retarder le traitement par Soliris soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients pour lesquels le traitement par Soliris a été initié dans un délai inférieur à 2 semaines après l'administration d'un vaccin antiméningococcique tétravalent doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée, jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

Les vaccins contre les sérogroupes A, C, Y, W 135 et B lorsque disponibles sont recommandés dans la prévention contre les sérogroupes méningococciques les plus souvent pathogènes (voir Infection à méningocoque).

Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque, et conformément aux recommandations vaccinales nationales valables pour chaque tranche d'âge.

La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients souffrant de maladies médiées par le complément, dont l'HPN, le SHUa, la MAg réfractaire et la NMOSD, peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, tels qu'une hémolyse (HPN), une MAT (SHUa), une exacerbation de la myasthénie acquise (MAg réfractaire) ou une poussée (NMOSD). Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, pour surveiller les symptômes de leur maladie.

#### Traitement anticoagulant

Le traitement par Soliris ne doit pas modifier le traitement par anticoagulant.

#### Traitements immunosuppresseurs et anticholinestérasiques

##### *MAg réfractaire*

En cas d'arrêt ou de diminution des doses des traitements immunosuppresseurs et anticholinestérasiques, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes d'exacerbation de la maladie.

##### *Maladie du spectre de la neuromyéélite optique*

En cas d'arrêt ou de diminution de la dose du traitement immunosuppresseur, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes de poussée éventuelle de la NMOSD.

#### Surveillance biologique dans l'HPN

Les patients atteints d'HPN doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire, y compris un suivi des taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH). Les patients atteints d'HPN sous Soliris doivent être surveillés de la même manière afin de dépister toute hémolyse intravasculaire par le dosage des taux de LDH ; un ajustement de la dose peut alors s'avérer nécessaire dans les limites du schéma posologique recommandé de 14 jours  $\pm$  2 jours lors de la phase d'entretien (jusqu'à 12 jours).

#### Surveillance biologique dans le SHU atypique

La surveillance de la MAT des patients atteints de SHU atypique traités par Soliris doit être réalisée par la numération plaquettaire, le dosage des taux sériques de LDH et de créatinine ; un ajustement de la dose peut alors s'avérer nécessaire dans les limites du schéma posologique recommandé de 14 jours  $\pm$  2 jours lors de la phase d'entretien (jusqu'à 12 jours).

#### Interruption du traitement chez les patients atteints d'HPN

Si les patients atteints d'HPN interrompent le traitement par Soliris, ils doivent être étroitement suivis afin de dépister tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire grave. Une hémolyse grave est mise en évidence par des taux sériques de LDH supérieurs au taux de LDH avant traitement, associés à l'un des signes suivants : baisse absolue de la taille du clone HPN supérieure à 25 % en une semaine ou moins (en l'absence de dilution due à la transfusion), taux d'hémoglobine < 5 g/dL ou baisse du taux d'hémoglobine > 4 g/dL en une semaine ou moins ; angor, modification de l'état mental, augmentation de 50 % du taux sérique de créatinine ou thrombose. La surveillance de tout patient interrompant le traitement par Soliris doit se poursuivre pendant au moins 8 semaines pour détecter toute hémolyse grave et toute autre réaction.

En cas d'apparition d'une hémolyse grave après l'arrêt du traitement par Soliris, les procédures/traitements suivants doivent être envisagés : transfusion sanguine (concentrés érythrocytaires) ou exsanguinotransfusion si le clone HPN érythrocytaire est > 50 % des érythrocytes totaux, en cytométrie en flux, traitements anticoagulants, corticostéroïdes ou reprise du traitement par Soliris. Dans les études cliniques portant sur des patients atteints d'HPN, 16 patients ont interrompu le traitement par Soliris. Aucune hémolyse grave n'a été observée.

#### Interruption du traitement chez les patients atteints de SHU atypique

Des complications de MAT ont été observées chez certains patients à partir de 4 semaines après l'interruption du traitement par Soliris et jusqu'à 127 semaines. L'interruption du traitement doit être envisagée uniquement si elle est médicalement justifiée.

Au cours des études cliniques dans le SHU atypique, 61 patients (21 patients pédiatriques) ont interrompu le traitement par Soliris avec une période de suivi médiane de 24 semaines. Quinze (15) complications sévères de MAT ont été observées chez 12 patients après l'interruption du traitement, et 2 autres complications sévères de MAT ont été observées chez 2 autres patients qui avaient reçu une posologie réduite de Soliris non conforme au schéma posologique approuvé (voir rubrique 4.2). Les complications sévères de MAT sont survenues chez les patients indépendamment du fait qu'ils présentaient ou non une mutation génétique identifiée, un risque élevé de polymorphisme ou des auto-anticorps. D'autres complications médicales sévères sont survenues chez ces patients incluant : altération importante de la fonction rénale, hospitalisation liée à la maladie et progression au stade terminal de l'insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Malgré la reprise du traitement par Soliris, 1 patient a progressé vers l'insuffisance rénale terminale.

Si les patients atteints de SHU atypique interrompent le traitement par Soliris, ils doivent être étroitement surveillés afin de dépister tout signe ou symptôme de complications sévères de MAT. Après l'interruption du traitement par Soliris, la surveillance peut s'avérer insuffisante pour prévoir ou prévenir les complications sévères de MAT chez les patients atteints du SHU atypique. Les complications sévères de MAT après interruption du traitement peuvent être identifiées par (i) 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 ; augmentation de la créatininémie d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous Soliris ; ou augmentation des LDH sériques d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous Soliris ; ou (ii) 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 Soliris, il doit être envisagé : une reprise du traitement par Soliris, un traitement symptomatique avec PP ou EP/transfusion de PFC, ou des mesures thérapeutiques appropriées selon l'organe concerné telles qu'une dialyse pour la fonction rénale, une ventilation mécanique pour la fonction respiratoire ou un traitement anticoagulant.

#### Arrêt du traitement chez les patients atteints de MAg réfractaire

L'utilisation de Soliris dans le traitement de la MAg réfractaire n'a été étudiée que dans le cadre d'une administration chronique. En cas d'arrêt du traitement par Soliris, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes d'exacerbation de la maladie.

#### Arrêt du traitement chez les patients atteints de NMOSD

L'utilisation de Soliris dans le traitement de la NMOSD n'a été étudiée que dans le cadre d'une administration chronique et l'effet de l'arrêt du traitement par Soliris n'a pas été caractérisé. En cas d'arrêt du traitement par Soliris, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes d'une poussée éventuelle de la NMOSD.

#### Éléments d'information

Tous les médecins ayant l'intention de prescrire Soliris doivent s'assurer qu'ils ont pris connaissance du guide de prescription médecin. Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques du traitement par Soliris, et leur remettre le guide d'information patient et la carte de surveillance patient. Les patients devront être informés qu'en cas de fièvre, maux de tête accompagnés de fièvre et/ou de raideur de la nuque ou de sensibilité à la lumière, ils doivent solliciter immédiatement des soins médicaux car ces signes peuvent être évocateurs d'une infection à méningocoque.

#### Excipients

Ce médicament contient 5 mmol de sodium par flacon. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Du fait de l'effet inhibiteur potentiel de l'eculizumab sur la cytotoxicité dépendante du complément induite par le rituximab, l'eculizumab peut diminuer les effets pharmacodynamiques attendus du rituximab.

Un traitement chronique par immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuses (IgIV) peut interférer avec le mécanisme de recyclage des anticorps monoclonaux, tels que l'eculizumab, induit par le récepteur Fc néonatal (FcRn) endosomal et donc diminuer les concentrations sériques d'eculizumab.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

L'utilisation d'une contraception adéquate pour prévenir une grossesse pendant le traitement et pendant au moins 5 mois après la dernière administration d'eculizumab doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer.

##### Grossesse

Il n'existe pas d'études bien contrôlées menées chez des femmes enceintes traitées par l'eculizumab. Les données limitées sur l'exposition à l'eculizumab pendant la grossesse (moins de 300 grossesses) indiquent qu'il n'y a pas de risque accru de malformations fœtales ou de toxicité fœtale/néonatale. Cependant, du fait de l'absence d'études bien contrôlées, des incertitudes persistent. Par conséquent, chez les femmes enceintes, il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque individuel avant de débiter et pendant le traitement par l'eculizumab. Si ce traitement est considéré comme nécessaire pendant la grossesse, une surveillance étroite de la mère et du fœtus conformément aux recommandations locales est recommandée.

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec l'eculizumab (voir rubrique 5.3).

Comme les IgG humaines traversent la barrière placentaire maternelle, l'eculizumab peut provoquer une inhibition de la voie terminale du complément dans la circulation du fœtus. Par conséquent, Soliris ne doit être administré à une femme enceinte que si son utilisation est clairement nécessaire.

##### Allaitement

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu car les données limitées disponibles suggèrent que l'eculizumab n'est pas excrété dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des limites des données disponibles, les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être évalués au regard du besoin clinique du traitement par l'eculizumab de la mère et des éventuels effets indésirables de l'eculizumab ou de la maladie sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

##### Fertilité

Aucune étude spécifique des effets de l'eculizumab sur la fertilité n'a été réalisée.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Soliris n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

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 SHUa, 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.



### Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés dans le cadre de la notification spontanée et dans les études cliniques terminées menées avec l'eculizumab, incluant des études dans l'HPN, le SHU atypique, la MAG réfractaire et la NMOSD. Les effets indésirables rapportés comme très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ou rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) sous eculizumab sont répertoriées par classe de système d'organe et terme préférentiel (TP). Pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques menées avec l'eculizumab, incluant des patients atteints d'HPN, de SHU atypique, de MAG réfractaire et de NMOSD, ainsi qu'après la commercialisation**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Peu Fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
<b>Infections et infestations</b>		Pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, bronchite, rhinopharyngite, infection des voies urinaires, herpès buccal	Infection méningococcique <sup>b</sup> , septicémie, choc septique, péritonite, infection des voies respiratoires inférieures, infection fongique, infection virale, abcès <sup>a</sup> , cellulite, grippe, infection gastro-intestinale, cystite, infection, sinusite	Infection à <i>Aspergillus</i> <sup>c</sup> , arthrite bactérienne <sup>c</sup> , infection gonococcique des voies génito-urinaires, infection à <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo, gingivite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</b>				Mélanome malin, syndrome myéلودysplasique
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Leucopénie, anémie	Thrombocytopénie, lymphopénie	Hémolyse*, facteur de coagulation anormal, agglutination des globules rouges, coagulopathie,
<b>Affections du système immunitaire</b>			Réaction anaphylactique, hypersensibilité	
<b>Affections endocriniennes</b>				Maladie de Basedow
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			Diminution de l'appétit	
<b>Affections psychiatriques</b>		Insomnie	Dépression, anxiété, troubles de l'humeur	Rêves anormaux, trouble du sommeil
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalée	Sensation vertigineuse, dysgueusie,	Paresthésies, tremblement	Syncope
<b>Affections oculaires</b>			Vision floue	Irritation conjonctivale
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Acouphènes, vertige	
<b>Affections cardiaques</b>			Palpitations	
<b>Affections vasculaires</b>		Hypertension	Hypertension artérielle accélérée, hypotension, bouffées de chaleur, trouble veineux	Hématome

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu Fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Toux, douleur oropharyngée	Dyspnée, épistaxis, irritation de la gorge congestion nasale, rhinorrhée	
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale	Constipation, dyspepsie, distension abdominale	Reflux gastro-œsophagien, douleur gingivale
<b>Affections hépatobiliaires</b>				Ictère
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Éruption cutanée, prurit, alopecie	Urticaire, érythème, pétéchies, hyperhidrose, peau sèche	Dermatite, dépigmentation cutanée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Arthralgie, myalgie	Spasmes musculaires, douleur osseuse, dorsalgie, cervicalgie, tuméfaction articulaire, douleur des extrémités	Trismus
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Atteinte de la fonction rénale, dysurie, hématurie	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			Érection spontanée	Dysménorrhée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fièvre, fatigue, syndrome grippal	Œdème, gêne thoracique, asthénie, douleur thoracique, douleur au site d'injection, frissons	Extravasation, paresthésie au site d'injection, sensation de chaleur
<b>Investigations</b>			Augmentation de l'ALAT (alanine aminotransférase), de l'ASAT (aspartate aminotransférase), des gamma-GT (gamma-glutamyltransférases), hémocrite diminué, hémoglobine diminuée	Test de Coombs positif <sup>c</sup>
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>			Réaction à la perfusion	

Études incluses : asthme (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyosite (C99-006), MAg (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), maladie du spectre de la neuromyéélite optique (ECU-NMO-301), IMG (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), PR (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU à STEC (C11-001), LED (C97-002). MedDRA version 21.0.

\* Voir le paragraphe Description de certains effets indésirables.

<sup>a</sup> Le terme « abcès » inclut le groupe de termes préférentiels (TP) suivants : abcès de membre, abcès du côlon, abcès rénal, abcès sous-cutané, abcès dentaire, abcès hépatosplénique, abcès périrectal, abcès rectal.

<sup>b</sup> Le terme « infection méningococcique » inclut le groupe de termes préférentiels (TP) suivants : infection méningococcique, septicémie méningococcique, méningite méningococcique, infection à *Neisseria*.

<sup>c</sup> Effets indésirables identifiés après la commercialisation.

#### Description de certains effets indésirables

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).

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.

Des cas d'hémolyse ont été rapportés lors d'omission ou de retard de la perfusion de Soliris dans les études cliniques dans l'HPN (voir aussi rubrique 4.4).

Des cas de complications de MAT ont été rapportés lors d'omission ou de retard de la perfusion de Soliris dans les études cliniques dans le SHU atypique (voir aussi rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents atteints d'HPN (âgés de 11 ans à moins de 18 ans) inclus dans l'étude pédiatrique M07-005, le profil de sécurité apparaît similaire à celui observé chez les patients adultes atteints d'HPN. L'effet indésirable le plus fréquent reporté dans la population pédiatrique était la céphalée.

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.

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

#### Population âgée

Dans l'ensemble, il n'a pas été rapporté de différences en termes de sécurité entre les patients atteints de MAg réfractaire âgés ( $\geq 65$  ans) et plus jeunes ( $< 65$  ans) (voir rubrique 5.1).

#### Patients atteints d'autres pathologies

##### *Données de sécurité provenant d'autres études cliniques*

Des données de sécurité supplémentaires ont été obtenues au cours de 12 études cliniques achevées incluant 934 patients exposés à l'eculizumab et qui ont été menées dans d'autres pathologies que l'HPN, le SHU atypique, la MAg réfractaire ou la NMOSD. Un patient non vacciné ayant un diagnostic de glomérulonéphropathie membraneuse idiopathique a présenté une méningite à méningocoque. Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de pathologies autres que l'HPN, le SHUa, la MAg réfractaire ou la NMOSD étaient similaires à ceux rapportés chez les patients atteints d'HPN, de SHUa, de MAg réfractaire ou de NMOSD (voir tableau 1 au-dessus). Aucun effet indésirable spécifique n'a été mis en évidence à partir de ces études cliniques.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA25

Soliris est un anticorps humanisé monoclonal recombinant IgG<sub>2/4k</sub> qui se lie à la protéine C5 du complément et inhibe l'activation de la voie terminale du complément. L'anticorps Soliris contient des régions constantes humaines et des régions murines déterminant la complémentarité greffées sur les régions variables humaines des chaînes légères et lourdes. Soliris est composé de deux chaînes lourdes de 448 acides aminés et de deux chaînes légères de 214 acides aminés ; son poids moléculaire est d'environ 148 kDa.

Soliris est produit dans un système d'expression de myélome murin (lignée cellulaire NS0) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échanges d'ions. Le procédé de fabrication du produit vrac comprend également des étapes spécifiques d'inactivation et de suppression virale.

#### Mécanisme d'action

L'eculizumab, la substance active de Soliris, est un inhibiteur de la voie terminale du complément qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, inhibant ainsi son clivage en C5a et C5b et empêchant la formation du complexe terminal du complément C5b-9. L'eculizumab préserve les protéines de la voie proximale du complément qui sont essentielles à l'opsonisation des microorganismes et à la clairance des complexes immuns.

Chez les patients atteints d'HPN, Soliris inhibe l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément et l'hémolyse intravasculaire induite.

Chez la majorité des patients atteints d'HPN, des concentrations sériques d'eculizumab d'environ 35 microgrammes/mL suffisent à une inhibition presque complète de l'hémolyse intravasculaire induite par la voie terminale du complément.

Dans l'HPN, l'administration chronique de Soliris a conduit à une réduction rapide et durable de l'activité hémolytique induite par le complément.

Chez les patients atteints de SHU atypique, Soliris inhibe l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément et la MAT induite.

Tous les patients traités par Soliris à la posologie recommandée ont montré une diminution rapide et durable de l'activité de la voie terminale du complément. Chez tous les patients atteints de SHU atypique, des concentrations sériques d'eculizumab d'environ 50 à 100 microgrammes/mL suffisent à une inhibition quasi complète de l'activité de la voie terminale du complément.

Dans le SHU atypique, l'administration chronique de Soliris conduit à une réduction rapide et durable de la MAT induite par le complément.

Chez les patients atteints de MAG réfractaire, l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément provoque une lyse médiée par le complexe d'attaque membranaire (CAM) et une inflammation médiée par la protéine C5a au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM), ce qui entraîne un défaut de transmission neuromusculaire. L'administration chronique de Soliris induit une inhibition immédiate, complète et maintenue de l'activité de la voie terminale du complément (concentrations sériques d'eculizumab  $\geq$  116 microgrammes/ml).

Chez les patients atteints de NMOSD, l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément causée par les auto-anticorps dirigés contre l'AQP4 provoque la formation du CAM et une inflammation médiée par la protéine C5 qui entraîne une nécrose des astrocytes et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, ainsi que la mort des oligodendrocytes et des neurones environnants. L'administration chronique de Soliris induit une inhibition immédiate, complète et durable de l'activité de la voie terminale du complément (concentrations sériques d'eculizumab  $\geq$  116 microgrammes/ml).

## Efficacité et sécurité cliniques

### *Hémoglobinurie paroxystique nocturne*

La sécurité et l'efficacité de Soliris chez les patients atteints d'HPN présentant une hémolyse ont été évaluées au cours d'une étude de 26 semaines en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo (C04-001). Les patients atteints d'HPN ont été également traités par Soliris dans le cadre d'une étude de 52 semaines à un seul bras (C04-002) et dans une étude d'extension à long terme (E05-001). Les patients avaient reçu une vaccination antiméningococcique avant le début du traitement par Soliris. Dans toutes les études, la dose d'eculizumab était de 600 mg tous les 7 jours  $\pm$  2 jours pendant 4 semaines, suivie de 900 mg 7 jours  $\pm$  2 jours plus tard, puis 900 mg tous les 14 jours  $\pm$  2 jours pendant la durée de l'étude. Soliris a été administré par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes  $\pm$  10 minutes). Un registre observationnel non interventionnel des patients atteints d'HPN (M07-001) a également été mis en place pour caractériser l'histoire naturelle de l'HPN chez les patients non traités par Soliris et pour caractériser l'évolution clinique des patients traités par Soliris.

Dans l'étude C04-001 (TRIUMPH), des patients atteints d'HPN ayant reçu au moins 4 transfusions au cours des 12 mois précédents, avec au moins 10 % de cellules HPN confirmé par une cytométrie en flux et dont la numération plaquettaire était d'au moins 100 000/microlitre, ont été randomisés soit dans le groupe Soliris (n = 43) soit dans le groupe placebo (n = 44). Avant la randomisation, tous les patients ont participé à une période d'observation initiale pour confirmer le besoin d'une transfusion de globules rouges et identifier la concentration d'hémoglobine (le point de référence) qui définirait les résultats de stabilisation de l'hémoglobine et de transfusion de chaque patient. Le point de référence de l'hémoglobine était inférieur ou égal à 9 g/dL chez les patients symptomatiques et inférieur ou égal à 7 g/dL chez les patients asymptomatiques. Les critères principaux d'efficacité étaient la stabilisation de l'hémoglobine (patients conservant une concentration en hémoglobine supérieure au point de référence de l'hémoglobine et n'ayant eu recours à aucune transfusion pendant les 26 semaines) et le recours à une transfusion sanguine. Les critères secondaires pertinents étaient la fatigue et la qualité de vie liée à l'état de santé. L'hémolyse était contrôlée principalement par la mesure des taux sériques de LDH et le pourcentage de globules rouges HPN était contrôlé par cytométrie en flux. Les patients recevant des anticoagulants et des corticostéroïdes systémiques à l'état basal ont poursuivi ces traitements. Les principales caractéristiques démographiques initiales étaient comparables (voir Tableau 2).

Dans l'étude non contrôlée C04-002 (SHEPHERD), des patients atteints d'HPN ayant reçu au moins une transfusion au cours des 24 mois précédents et dont la numération plaquettaire était d'au moins 30 000/microlitre ont reçu Soliris pendant 52 semaines. Les médicaments concomitants comportaient des agents antithrombotiques chez 63 % des patients et des corticostéroïdes systémiques chez 40 % des patients. Les caractéristiques démographiques initiales sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Données démographiques et caractéristiques des patients dans les études C04-001 et C04-002**

Paramètre	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Âge moyen (ET)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sexe - Féminin (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Antécédent d'aplasie médullaire ou de SMD (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Anticoagulants concomitants (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Traitements concomitants par corticoïdes/immunosuppresseurs (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Arrêt de traitement	10	2	1
Concentrés érythrocytaires au cours des 12 mois précédents [médiane (1 <sup>er</sup> trim., 3 <sup>e</sup> trim.)]	17,0 (13,5 25,0)	18,0 (12,0 24,0)	8,0 (4,0 24,0)
Taux moyen de Hb (g/dL) au point de référence (ET)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	S/O
Taux de LDH avant traitement (médiane, UI/L)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Hémoglobine libre à l'inclusion (médiane, mg/dL)	46,2	40,5	34,9

Dans l'étude TRIUMPH, les patients traités par Soliris ont présenté une réduction significative ( $p < 0,001$ ) de l'hémolyse, donnant lieu à une amélioration de l'anémie comme l'indique l'augmentation de la stabilisation de l'hémoglobine et la baisse du besoin en transfusions de globules rouges par rapport aux patients traités par placebo (voir Tableau 3). Ces effets ont été observés chez des patients de chacune des trois strates de transfusions de concentrés érythrocytaires avant l'étude (4 à 14 unités ; 15 à 25 unités ; > 25 unités). Après 3 semaines de traitement par Soliris, les patients ont signalé moins de fatigue et une amélioration de la qualité de vie. En raison de la taille de l'échantillon et de la durée de l'étude, les effets de Soliris sur les événements thromboemboliques n'ont pas pu être déterminés. Dans l'étude SHEPHERD, 96 patients sur les 97 enrôlés ont terminé l'étude (un patient est décédé des suites d'un événement thromboembolique). La baisse de l'hémolyse intravasculaire, mesurée par les taux sériques de LDH, s'est maintenue pendant toute la durée du traitement et a entraîné une augmentation de l'épargne transfusionnelle, une diminution du besoin de transfusion de globules rouges et une baisse de la fatigue (voir Tableau 3).

**Tableau 3 : Résultats d'efficacité dans les études C04-001 et C04-002**

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Valeur p	Soliris N = 97	Valeur p
Pourcentage de patients dont les taux d'hémoglobine étaient stabilisés à la fin de l'étude	0	49	< 0,001	S/O	
Concentrés érythrocytaires transfusés pendant le traitement (médiane)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Absence de recours à la transfusion pendant le traitement (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Taux de LDH à la fin du traitement (médiane, UI/L)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
Aire sous la courbe du taux de LDH à la fin du traitement (médiane, UI/L x jour)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Hémoglobine libre à la fin du traitement (médiane, mg/dL)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (taille de l'effet)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

\*Les résultats de l'étude C04-002 font référence à des comparaisons avant et après traitement.

Des 195 patients provenant des études C04-001, C04-002 et des autres études initiales, les patients atteints d'HPN traités par Soliris ont été enrôlés dans une étude d'extension à long terme (E05-001). Tous les patients ont conservé une baisse de l'hémolyse intravasculaire pendant toute la durée de l'exposition à Soliris comprise entre 10 et 54 mois. Le traitement par Soliris a entraîné une réduction du taux d'événements thromboemboliques par rapport à la même période de temps précédant le traitement. Toutefois, ce résultat a été observé dans des essais cliniques non contrôlés.

Les données du registre HPN (M07-001) ont été utilisées afin d'évaluer l'efficacité de Soliris chez les patients atteints d'HPN sans antécédents transfusionnels de culots globulaires. Ces patients manifestaient une forte activité de la maladie définie par une hémolyse élevée ( $LDH \geq 1,5 \times LSN$ ) et la présence d'un ou plusieurs des symptôme(s) clinique(s) associé(s) à savoir : fatigue, hémoglobinurie, douleurs abdominales, essoufflement (dyspnée), anémie (hémoglobine < 100 g/L), événement vasculaire majeur (incluant les thromboses), dysphagie, ou dysfonction érectile.

Dans le registre HPN, une réduction de l'hémolyse et des symptômes associés a été observée chez les patients traités par Soliris. À 6 mois, les patients sans antécédent transfusionnel de culots globulaires et traités avec SOLIRIS avaient des taux de LDH significativement ( $p < 0,001$ ) réduits par rapport à l'inclusion (taux de LDH médian de 305 UI/L ; tableau 4). De plus, 74 % des patients sans antécédents de transfusion et traités par Soliris ont présenté des améliorations cliniques significatives du score FACIT-Fatigue (soit une augmentation de 4 points ou plus) et 84 % ont présenté des améliorations cliniques significatives du score de fatigue EORTC (soit une diminution de 10 points ou plus).

**Tableau 4 : Résultats d'efficacité (Taux de LDH et score FACIT-Fatigue) chez les patients atteints d'HPN sans antécédents transfusionnels dans l'étude M07-001**

<b>M07-001</b>	
<b>Paramètres</b>	<b>Traités par Soliris Aucune transfusion</b>
Taux de LDH à l'inclusion (médiane, UI/L)	N = 43 1 447
Taux de LDH à 6 mois (médiane, UI/L)	N = 36 305
Score FACIT-Fatigue à l'inclusion (médiane)	N = 25 32
Score FACIT-Fatigue à la dernière évaluation disponible (médiane)	N = 31 44

Le score FACIT-Fatigue a été mesuré sur une échelle de 0 à 52, les valeurs supérieures indiquant moins de fatigue.

#### *Syndrome hémolytique et urémique atypique*

L'efficacité de Soliris dans le traitement du SHU atypique a été évaluée au cours de quatre études prospectives contrôlées portant sur 100 patients (trois études chez les patients adultes et adolescents (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), une étude chez les patients pédiatriques et adolescents (C10-003)) et une étude rétrospective (C09-001r) portant sur 30 patients.

L'étude C08-002A/B, prospective contrôlée, en ouvert, a inclus des patients à un stade précoce du SHU atypique présentant des manifestations de MAT avec une numération plaquettaire  $\leq 150 \times 10^9/L$  malgré une PP ou un EP / une transfusion de PFC, et une augmentation des LDH et de la créatininémie au-dessus des limites supérieures de la normale. L'étude C08-003A/B, prospective, contrôlée, en ouvert a inclus des patients présentant un SHU atypique évoluant depuis plusieurs années sans manifestation clinique apparente de MAT et recevant de façon chronique une PP ou un EP / ou une transfusion de PFC ( $\geq 1$  PP ou EP / transfusion de PFC, toutes les 2 semaines et sans dépasser 3 PP ou EP / transfusions de PFC, par semaine, pendant au moins 8 semaines avant l'administration de la première dose). La durée de traitement par Soliris dans les 2 études prospectives était de 26 semaines ; la majorité de ces patients a été incluse dans l'étude d'extension à long terme, en ouvert. Tous les patients inclus dans les deux études prospectives avaient un taux d'ADAMTS-13 supérieur à 5 %.

Les patients étaient vaccinés contre les infections à méningocoque avant le traitement par Soliris ou ont reçu une antibioprofylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Dans toutes les études, la dose de Soliris chez l'adulte et l'adolescent atteints de SHU atypique a été de 900 mg tous les 7 jours  $\pm$  2 jours pendant 4 semaines, suivie de 1200 mg 7 jours  $\pm$  2 jours plus tard, puis 1 200 mg tous les 14 jours  $\pm$  2 jours pour la durée de l'étude. Soliris a été administré en perfusion intraveineuse pendant 35 minutes. Le schéma posologique chez les patients pédiatriques et les adolescents de moins de 40 kg a été défini sur la base d'une modélisation pharmacocinétique qui a permis de déterminer les doses recommandées et le rythme d'administration en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.2).

Les critères d'évaluation principaux portaient sur l'évolution des plaquettes par rapport à l'inclusion dans l'étude C08-002A/B et l'absence de signe de MAT dans l'étude C08-003A/B. Les critères d'évaluation supplémentaires portaient sur le nombre d'interventions relatives à la MAT, la normalisation hématologique, la réponse complète de la MAT, la diminution des LDH, la fonction rénale et la qualité de vie. L'absence de signe de MAT a été définie par l'absence pendant au moins 12 semaines des critères suivants : diminution  $> 25$  % des plaquettes par rapport à l'inclusion ; PP ou EP / transfusion de PFC ; nouvelle dialyse. Les interventions relatives à une MAT ont été définies par la nécessité d'une PP ou d'un EP/d'une transfusion de PFC, ou d'une nouvelle dialyse. La normalisation hématologique a été définie par la normalisation des plaquettes et des LDH, maintenue sur au moins 2 mesures consécutives et pendant au moins 4 semaines. La réponse complète de la MAT a été définie par la normalisation hématologique et la réduction d'au moins 25 % du taux sérique de créatinine, maintenues sur au moins 2 mesures consécutives et pendant au moins 4 semaines.



Les caractéristiques à l'inclusion sont présentées dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Données démographiques et caractéristiques des patients dans les études C08-002A/B et C08-003A/B**

Paramètre	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Délai entre le 1 <sup>er</sup> diagnostic et l'inclusion, médiane en mois (min, max)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Délai entre l'actuelle manifestation clinique de la MAT et l'inclusion, médiane en mois (min, max)	< 1 (< 1,4)	9 (1, 45)
Nombre de PP ou d'EP / transfusion de PFC pour les manifestations cliniques de la MAT en cours, médiane (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Nombre de PP ou d'EP / transfusion de PFC dans les 7 jours avant la 1 <sup>ère</sup> dose d'eculizumab, médiane (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Nombre de plaquettes à l'inclusion (x10 <sup>9</sup> /L), moyenne (DS)	109 (32)	228 (78)
Taux de LDH à l'inclusion (UI/L) moyenne (DS)	323 (138)	223 (70)
Patient sans mutation identifiée, n (%)	4 (24)	6 (30)

Les patients atteints de SHU atypique de l'étude C08-002A/B ont reçu Soliris pendant au moins 26 semaines. À l'issue de la période initiale de traitement de 26 semaines, la majorité des patients a continué à recevoir Soliris dans l'étude d'extension. Dans l'étude C08-002A/B la durée médiane de traitement par Soliris était d'environ 100 semaines (entre 2 et 145 semaines).

Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément et une augmentation des plaquettes par rapport à l'inclusion ont été observées après la mise sous Soliris. La réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après la mise sous Soliris. Le tableau 6 présente les résultats d'efficacité dans l'étude C08-002A/B. Tous les paramètres évaluant l'efficacité se sont améliorés ou maintenus pendant les 2 années de traitement. La réponse complète de la MAT a été maintenue chez tous les répondeurs. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant plus de 26 semaines, 2 patients supplémentaires ont obtenu et maintenu une réponse complète de la MAT due à la normalisation des LDH (1 patient) et à une diminution de la créatininémie (2 patients).

La fonction rénale, mesurée par le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), a été améliorée et maintenue pendant le traitement par Soliris. Pour 4 des 5 patients qui nécessitaient une dialyse à l'entrée dans l'étude, il a été possible d'arrêter la dialyse pendant toute la durée du traitement par Soliris, et 1 patient a nécessité une nouvelle dialyse. Une amélioration de la qualité de vie a été observée chez les patients.

Dans l'étude C08-002A/B, les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines des facteurs de régulation du complément ont montré une réponse équivalente au traitement par Soliris.

Les patients atteints de SHU atypique de l'étude C08-003A/B ont reçu Soliris pendant au moins 26 semaines. À l'issue de la période initiale de traitement de 26 semaines, la majorité des patients a continué à recevoir Soliris après inclusion dans l'étude d'extension. Dans l'étude C08-003A/B la durée médiane de traitement par Soliris était d'environ 114 semaines (entre 26 et 129 semaines). Le tableau 6 présente les résultats d'efficacité dans l'étude C08-003A/B.

Dans l'étude C08-003A/B, les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines des facteurs de régulation du complément ont montré une réponse équivalente au traitement par Soliris. Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après la mise sous Soliris. Tous les paramètres évaluant l'efficacité se sont améliorés ou maintenus pendant les 2 années de traitement. La réponse complète de la MAT a été maintenue chez tous les répondeurs. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant plus de 26 semaines, 6 patients supplémentaires ont obtenu et maintenu une réponse complète de la MAT due à une diminution de la créatinine sérique. Aucun des patients n'a nécessité une nouvelle dialyse pendant le traitement par Soliris. La fonction rénale, mesurée par le DFGe médian, a été améliorée pendant le traitement par Soliris.

**Tableau 6 : Résultats d'efficacité des études prospectives dans le SHU atypique C08-002A/B et C08-003A/B**

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	À 26 semaines	À 2 ans <sup>1</sup>	À 26 semaines	À 2 ans <sup>1</sup>
Normalisation des plaquettes : - Tous les patients n (%) (IC à 95 %)	14 (82) (57 ; 96)	15 (88) (64 ; 99)	18 (90) (68 ; 99)	18 (90) (68 ; 99)
- Patients avec un taux anormal à l'inclusion n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Absence de signe de MAT, n (%) (IC à 95 %)	15 (88) (64 ; 99)	15 (88) (64 ; 99)	16 (80) (56 ; 94)	19 (95) (75 ; 99)
Nombre d'interventions relatives à la MAT <b>Nombre par jour</b> avant traitement, médiane (min, max) Nombre par jour sous traitement, médiane (min, max) Valeur p	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>P</i> < 0,0001	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001
Amélioration de l'IRC ≥ 1 stade, n (%) (IC à 95 %)	10 (59) (33 ; 82)	12 (71) (44 ; 90)	7 (35) (15 ; 59)	12 (60) (36 ; 81)
Modification du DFGe, mL/minute/1,73 m <sup>2</sup> : médiane (limites)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-11, 20)	11 (-42, 30)
Amélioration du DFGe ≥ 15 mL/minute/1,73 m <sup>2</sup> , n (%) (IC à 95 %)	8 (47) (23 ; 72)	10 (59) (33 ; 82)	1 (5) (0 ; 25)	8 (40) (19 ; 64)
Modification de l'hémoglobine > 20 g/L, n (%) (IC à 95 %)	11 (65) (38 ; 86) <sup>2</sup>	13 (76) (50 ; 93)	9 (45) (23 ; 68) <sup>3</sup>	13 (65) (41 ; 85)
Normalisation hématologique, n (%) (IC à 95 %)	13 (76) (50 ; 93)	15 (88) (64 ; 99)	18 (90) (68 ; 99)	18 (90) (68 ; 99)
Réponse complète de la MAT, n (%) (IC 95 %)	11(65) (38 ; 86)	13 (76) (50 ; 93)	5 (25) (9 ; 49)	11 (55) (32 ; 77)

<sup>1</sup> Jusqu'à la date de gel des données (20 avril 2012).

<sup>2</sup> Étude C08-002 : 3 patients ont reçu des agents stimulants l'érythropoïèse qui ont été arrêtés après l'initiation d'eculizumab.

<sup>3</sup> Étude C08-003 : 8 patients ont reçu des agents stimulants l'érythropoïèse qui ont été arrêtés chez 3 d'entre eux pendant le traitement par eculizumab.

L'étude C10-004 a inclus 41 patients qui présentaient des signes de microangiopathie thrombotique (MAT). Pour être inclus, les patients devaient avoir : un taux de plaquette au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN), des signes d'hémolyse comme une élévation du taux de LDH sérique, et une créatininémie au-dessus de la limite supérieure de la normale sans avoir recours à la dialyse chronique. L'âge médian des patients était de 35 ans (entre 18 et 80 ans). Tous les patients inclus dans l'étude C10-004 avaient un taux d'ADAMTS-13 au-dessus de 5 %. Cinquante-et-un pour cent (51 %) des patients avaient une mutation identifiée d'un facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. Au total, 35 patients ont reçu une PP ou un EP, ou une transfusion de PFC avant l'initiation de l'eculizumab. Le tableau 7 résume les caractéristiques cliniques et les caractéristiques liées à la maladie des patients à l'inclusion dans l'étude C10-004.

**Tableau 7 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude clinique SHU atypique C10-004**

Paramètre	Étude SHU atypique C10-004 N = 41
Délai entre le diagnostic de SHU atypique et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max)	0,79 (0,03, 311)
Délai entre l'actuelle manifestation clinique de la MAT et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max)	0,52 (0,03, 19)
Nombre de plaquettes à l'inclusion (x 10 <sup>9</sup> /L), médiane (min, max)	125 (16, 332)
Taux des LDH à l'inclusion (U/L), médiane (min, max)	375 (131, 3 318)
DFGe à l'inclusion (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), médiane (min, max)	10 (6, 53)

Les patients de l'étude C10-004, ont reçu Soliris pendant au minimum 26 semaines. Après la fin de la période initiale de traitement de 26 semaines, la plupart des patients ont choisi de poursuivre le traitement de façon chronique.

Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément et une augmentation du taux de plaquettes par rapport à l'inclusion ont été observées après la mise sous Soliris. Soliris a réduit les signes de MAT médiée par le complément comme le montre l'augmentation du taux moyen de plaquette entre l'inclusion et la 26<sup>e</sup> semaine. Dans l'étude, le taux moyen ( $\pm$  ET) de plaquette a augmenté de  $119 \pm 66 \times 10^9/L$  à l'inclusion à  $200 \pm 84 \times 10^9/L$  à 1 semaine ; cet effet a été maintenu sur 26 semaines (taux moyen ( $\pm$  ET) de plaquette à la semaine 26 :  $252 \pm 70 \times 10^9/L$ ). La fonction rénale, évaluée par le DFGe, a été améliorée lors du traitement par Soliris. 20 des 24 patients qui avaient besoin d'un traitement par dialyse à l'inclusion ont pu arrêter la dialyse pendant la durée du traitement par Soliris. Le tableau 8 résume les résultats d'efficacité de l'étude C10-004.

**Tableau 8 : Résultats d'efficacité de l'étude prospective C10-004 dans le SHU atypique**

Paramètre d'efficacité	Étude SHU atypique C10-004 (N = 41) À 26 semaines
Variation du nombre de plaquettes entre l'inclusion et la 26 <sup>e</sup> semaine (10 <sup>9</sup> /L)	111 (-122, 362)
Normalisation hématologique, n (%)	36 (88)
Durée médiane de la normalisation hématologique, en semaines (min, max) <sup>1</sup>	46 (10, 74)
Réponse complète de la MAT, n (%)	23 (56)
Durée médiane de la réponse complète de la MAT, en semaines (min, max)	42 (6, 74)
Absence de signe de MAT, n (%)	37 (90)
IC à 95 %	77 ; 97
Nombre d'interventions relatives à la MAT par jour, médiane (min, max) :	
- Avant eculizumab	0,63 (0, 1,38)
- Pendant le traitement par eculizumab	0 (0, 0,58)

<sup>1</sup> Jusqu'à la date du gel des données (4 septembre 2012), avec une période médiane de traitement par Soliris de 50 semaines (intervalle : de 13 à 86 semaines).

Un traitement à plus long terme avec Soliris (médiane de 52 semaines, intervalle de 15 à 126 semaines) a été associé à un taux plus important d'améliorations cliniques significatives chez les patients adultes atteints de SHU atypique. Lors de la poursuite du traitement par Soliris au-delà de 26 semaines, 3 patients supplémentaires (63 % des patients au total) ont obtenu une réponse complète de la MAT et 4 patients supplémentaires (98 % des patients au total) ont obtenu une normalisation

hématologique. Lors de la dernière évaluation, 25 des 41 patients (61 %) avaient obtenu une amélioration du DFGe  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> par rapport à l'inclusion.

### *Myasthénie acquise généralisée réfractaire*

L'efficacité de Soliris dans le traitement des patients présentant une MAg réfractaire a été évaluée à partir des données de 139 patients inclus dans deux études prospectives contrôlées (études C08-001 et ECU-MG-301) et dans une étude d'extension en ouvert (étude ECU-MG-302).

L'étude ECU-MG-301 (REGAIN) était une étude de phase III multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo d'une durée de 26 semaines de Soliris chez des patients en échec des traitements antérieurs et qui restaient symptomatiques. Cent dix-huit (118) des 125 patients (94 %) ont terminé la période de traitement de 26 semaines et 117 patients (94 %) ont été inclus ensuite dans l'étude ECU-MG-302, une étude d'extension de l'efficacité et de la sécurité à long terme multicentrique en ouvert, au cours de laquelle tous les patients ont reçu le traitement par Soliris.

Dans l'étude ECU-MG-301, des patients atteints de MAg ayant une sérologie positive pour les anticorps anti-Rach, un grade II à IV de la classification clinique de la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) et un score MG-ADL total  $\geq 6$  ont été randomisés pour recevoir Soliris (n = 62) ou le placebo (n = 63). Tous les patients inclus dans l'étude présentaient une MAg réfractaire et répondaient aux critères prédéfinis suivants :

1) Patients en échec d'un traitement par 2 agents immunosuppresseurs ou plus (en association ou en monothérapie) pendant au moins un an, c'est-à-dire patients continuant à présenter une altération de la capacité à effectuer les activités quotidiennes malgré les traitements immunosuppresseurs.

OU

2) Patients en échec d'au moins un traitement immunosuppresseur et nécessitant des échanges plasmatiques ou des perfusions d'IgIV réguliers pour contrôler les symptômes, c'est-à-dire patients nécessitant des EP ou des transfusions d'IgIV à intervalles réguliers pour la prise en charge de la faiblesse musculaire, au moins tous les 3 mois au cours des 12 mois précédents.

Les patients avaient reçu un vaccin anti-méningococcique avant le début du traitement par Soliris ou ont reçu une antibioprophylaxie appropriée pendant une durée allant jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Dans les études ECU-MG-301 et ECU-MG-302, la dose de Soliris chez les patients adultes atteints de MAg réfractaire était de 900 mg tous les  $7 \pm 2$  jours pendant 4 semaines, suivie de 1 200 mg à la semaine  $5 \pm 2$  jours, puis de 1 200 mg tous les  $14 \pm 2$  jours pendant la durée de l'étude. Soliris était administré en perfusion intraveineuse de 35 minutes.

Le tableau 9 présente les caractéristiques initiales des patients atteints de MAG réfractaire inclus dans l'étude ECU-MG-301.

**Tableau 9 : Données démographiques et caractéristiques des patients inclus dans l'étude ECU-MG-301**

	<b>Soliris (n = 62)</b>	<b>Placebo (n = 63)</b>
<b>Âge lors du diagnostic de MA (ans), moyenne (min, max)</b>	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
<b>Sexe féminin, n (%)</b>	41 (66,1)	41 (65,1)
<b>Ancienneté de la MA (années), moyenne (min, max)</b>	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
<b>Score MG-ADL à de l'inclusion</b>		
Moyenne (ET)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Médiane	10,0	9,0
<b>Score QMG à l'inclusion</b>		
Moyenne (ET)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Médiane	17,0	16,0
<b>≥ 3 traitements immunosuppresseurs* antérieurs depuis le diagnostic, n (%)</b>	31 (50,0)	34 (54,0)
<b>Nombre de patients ayant présenté des exacerbations depuis le diagnostic, n (%)</b>	46 (74,2)	52 (82,5)
<b>Nombre de patients ayant présenté des poussées de la MA depuis le diagnostic, n (%)</b>	13 (21,0)	10 (15,9)
<b>Antécédents d'assistance respiratoire de tout type depuis le diagnostic, n (%)</b>	15 (24,2)	14 (22,2)
<b>Antécédents d'intubation depuis le diagnostic (classe V de la MGFA), n (%)</b>	11 (17,7)	9 (14,3)

\* Les traitements immunosuppresseurs incluait, mais sans s'y limiter : corticoïdes, azathioprine, mycophénolate, méthotrexate, ciclosporine, tacrolimus ou cyclophosphamide.

Le critère d'évaluation principal de l'étude ECU-MG-301 était la variation du score total de l'échelle d'évaluation du retentissement des symptômes de la MA sur les activités quotidiennes (*MG Activities of Daily Living Profile*, MG-ADL – un instrument d'évaluation par le patient validé dans la MA) à la semaine 26 par rapport au score initial. L'analyse principale du score MG-ADL était une analyse de covariance du rang le plus défavorable (*Worst-Rank ANCOVA*) avec un rang moyen de 56,6 pour Soliris et de 68,3 pour le placebo, sur la base des 125 patients de l'étude ( $p = 0,0698$ ).

Le principal critère d'évaluation secondaire était la variation du score QMG (*Quantitative MG Scoring System*, un instrument d'évaluation par le médecin validé dans la MA) total à la semaine 26 par rapport au score initial. L'analyse principale du score QMG était une analyse *Worst-Rank ANCOVA* avec un rang moyen de 54,7 pour Soliris et de 70,7 pour le placebo, sur la base des 125 patients de l'étude ( $p = 0,0129$ ).

Le tableau 10 présente les résultats d'efficacité dans les analyses selon un modèle pour mesures répétées prédéfinies des critères d'évaluation principal et secondaires.

**Tableau 10 : Étude ECU-MG-301 – Variation des paramètres d’efficacité entre l’inclusion et la semaine 26**

Critères d’efficacité : variation du score total à la semaine 26 par rapport au score initial	Soliris (n = 62) ETM	Placebo (n = 63) ETM	Variation dans le groupe Soliris par rapport au groupe placebo – différence de la moyenne des MC (IC à 95 %)	Valeur p (selon des analyses sur mesures répétées)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3 ; -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6 ; -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0 ; -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5 ; -3,0)	0,0010

ETM = erreur type de la moyenne ; IC = intervalle de confiance ; MGC = *Myasthenia Gravis Composite Score* ; MG-QoL15 = *MG Quality of Life 15*.

Dans l’étude ECU-MG-301, un répondeur clinique pour le score MG-ADL total était défini comme un patient présentant une amélioration d’au moins 3 points du score. À la semaine 26, le pourcentage de répondeurs cliniques ne recevant pas de traitement de secours était de 59,7 % dans le groupe Soliris et de 39,7 % dans le groupe placebo (p = 0,0229).

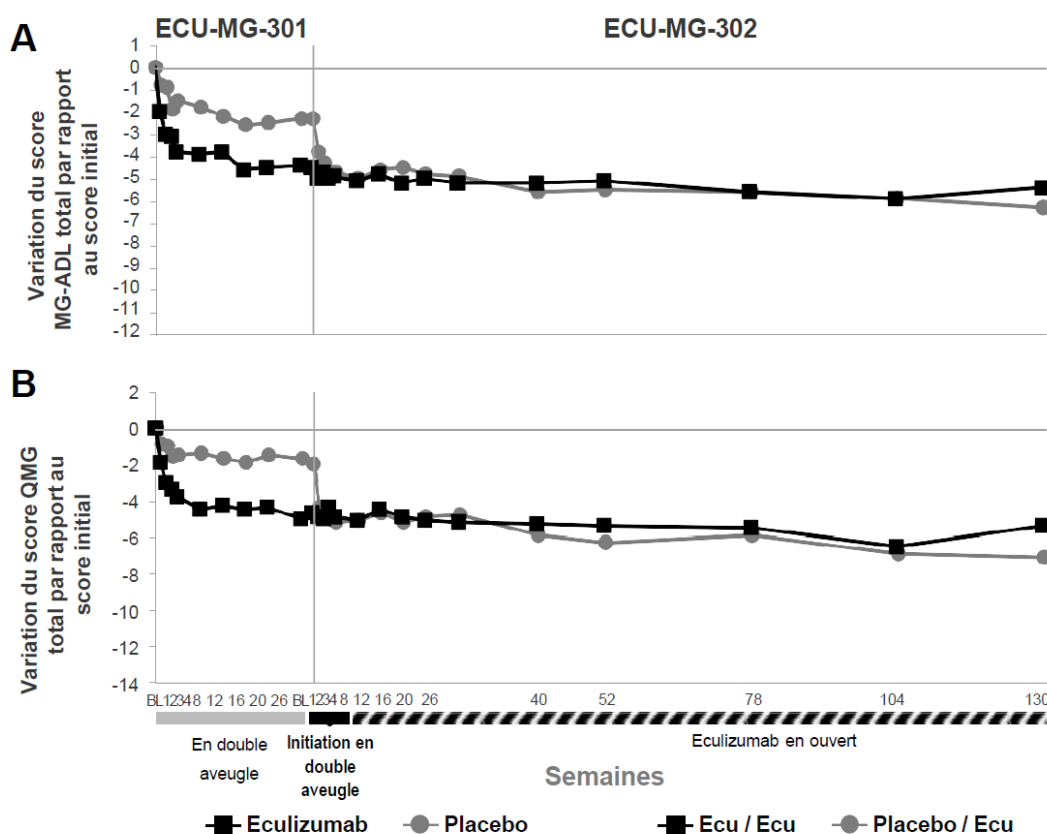
Dans l’étude ECU-MG-301, un répondeur clinique pour le score QMG total était défini comme un patient présentant une amélioration d’au moins 5 points du score. À la semaine 26, le pourcentage de répondeurs cliniques ne recevant pas de traitement de secours était de 45,2 % dans le groupe Soliris et de 19 % dans le groupe placebo (p = 0,0018).

Le tableau 11 présente une vue d’ensemble des patients mentionnant une détérioration clinique et des patients ayant besoin d’un traitement de secours pendant les 26 semaines.

**Tableau 11 : Détérioration clinique et traitement de secours dans l’étude ECU-MG-301**

Paramètre	Statistique	Placebo (N = 63)	Soliris (N = 62)
Nombre total de patients mentionnant une détérioration clinique	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Nombre total de patients ayant besoin d’un traitement de secours	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Sur les 125 patients inclus dans l’étude ECU-MG-301, 117 patients ont ensuite été inclus dans une étude d’extension à long terme (étude ECU-MG-302), au cours de laquelle ils ont tous reçu Soliris. Les patients traités précédemment par Soliris dans l’étude ECU-MG-301 ont continué à présenter un maintien de l’effet de Soliris sur tous les paramètres (scores MG-ADL, QMG, MGC et MG-QoL15) pendant 130 semaines supplémentaires de traitement par l’eculizumab dans l’étude ECU-MG-302. Chez les patients qui avaient reçu le placebo dans l’étude ECU-MG-301, il a été observé une amélioration après l’instauration du traitement par l’eculizumab, qui s’est maintenue pendant plus de 130 semaines dans l’étude ECU-MG-302. La figure 1 présente la variation des scores MG-ADL (A) et QMG (B) par rapport aux scores initiaux après 26 semaines de traitement dans l’étude ECU-MG-301 et après 130 semaines de traitement (n = 80 patients) dans l’étude ECU-MG-302.



**Figure 1 : Variations moyennes des scores MG-ADL (1A) et QMG (1B) par rapport aux scores initiaux dans les études ECU-MG-301 et ECU-MG-302**

Dans l'étude ECU-MG-302, les médecins avaient la possibilité d'ajuster les traitements immunosuppresseurs de fond. Dans ce contexte, il a été observé une diminution de la dose quotidienne d'au moins un agent immunosuppresseur chez 65 % des patients ; le traitement immunosuppresseur en cours a été arrêté chez 43,6 % des patients. La raison la plus fréquente de modification du traitement immunosuppresseur était l'amélioration des symptômes de la myasthénie acquise généralisée.

Vingt-deux (22) (17,6 %) patients âgés (> 65 ans) présentant une MAg réfractaire ont été traités par Soliris dans les études cliniques. Il n'a pas été observé de différences importantes liées à l'âge en termes de sécurité et d'efficacité.

#### *Maladie du spectre de la neuromyéélite optique*

L'efficacité et la sécurité de Soliris dans le traitement des patients atteints de NMOSD ont été évaluées à partir des données de 143 patients inclus dans une étude contrôlée (étude ECU-NMO-301) et de 119 patients qui ont ensuite continués à être suivis dans une étude d'extension en ouvert (étude ECU-NMO-302).

L'étude ECU-NMO-301 était une étude de phase III multicentrique randomisée, en double aveugle, évaluant Soliris contre placebo chez des patients atteints de NMOSD.

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude ECU-NMO-301 étaient les suivants : patients atteints de NMOSD ayant une sérologie positive pour les anticorps anti-AQP4, ayant eu au moins 2 poussées dans l'année ou au moins 3 poussées en 2 ans avec au moins une poussée au cours des 12 derniers mois précédant la sélection et un score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)  $\leq 7$ . Ces patients ont été randomisés selon un rapport 2 : 1 soit Soliris (n = 96) ou le placebo (n = 47). Les patients pouvaient recevoir des immunosuppresseurs comme traitement de fond à dose stable pendant l'étude, à l'exception du rituximab et de la mitoxantrone.

Les patients avaient reçu un vaccin anti-méningococcique au moins 2 semaines avant le début du traitement par Soliris ou ont reçu une antibioprofylaxie appropriée pendant une durée allant jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Dans le programme de développement clinique de l'eculizumab dans la NMOSD, la dose de Soliris chez les patients adultes était de 900 mg tous les  $7 \pm 2$  jours pendant 4 semaines, suivie de 1 200 mg à la semaine  $5 \pm 2$  jours, puis de 1 200 mg tous les  $14 \pm 2$  jours pendant la durée de l'étude. Soliris était administré en perfusion intraveineuse de 35 minutes.

La majorité des patients (90,9 %) étaient des femmes. Environ la moitié des patients (49 %) étaient caucasiens. L'âge médian lors de la première dose du médicament expérimental était de 45 ans.

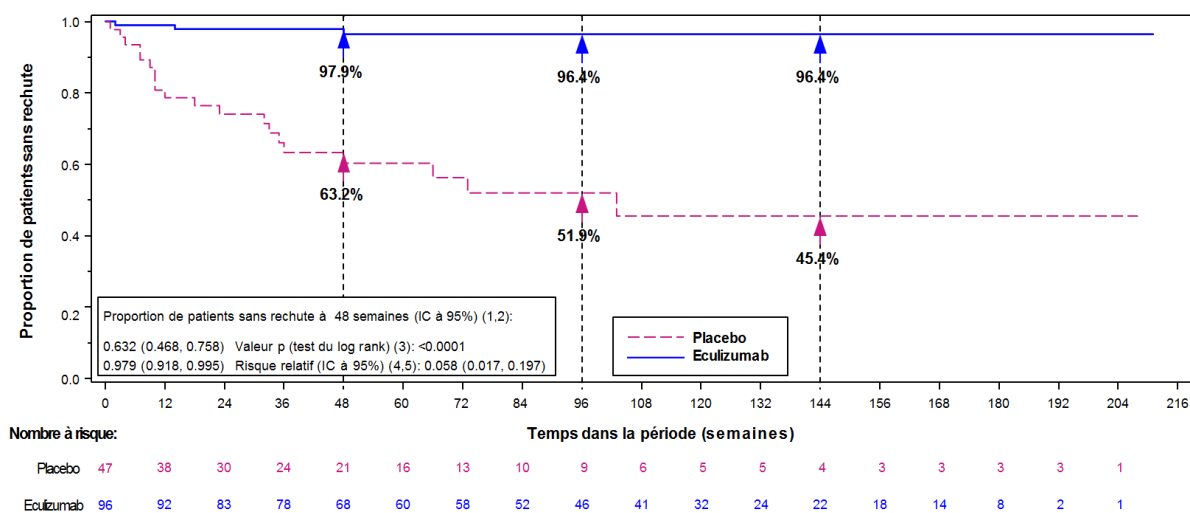
**Tableau 12 : Histoire de la maladie et caractéristiques initiales des patients dans l'étude ECU-NMO-301**

Paramètre	Statistique	Placebo (n = 47)	Eculizumab (n = 96)	Total (n = 143)
<b>Histoire de la NMOSD</b>				
Âge lors des premières manifestations cliniques de la NMOSD (ans)	Moyenne (ET)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Médiane	38,0	35,5	36,0
	Min, max	12, 73	5, 66	5, 73
Délai entre les premières manifestations cliniques de la NMOSD et la première dose du médicament expérimental (années)	Moyenne (ET)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Médiane	3,760	5,030	4,800
	Min, max	0,51, 29,10	0,41, 44,85	0,41, 44,85
Taux annuel de poussées « historique » c'est-à-dire calculé sur les 24 mois précédant la sélection	Moyenne (ET)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Médiane	1,92	1,85	1,92
	Min, max	1,0, 6,4	1,0, 5,7	1,0, 6,4
<b>Caractéristiques initiales</b>				
Score EDSS initial	Moyenne (ET)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Médiane	4,00	4,00	4,00
	Min, max	1,0, 6,5	1,0, 7,0	1,0, 7,0
Pas d'utilisation d'un TIS au moment de l'inclusion	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Abréviations : TAP = taux annuel de poussée confirmé par le comité d'adjudication ; EDSS = *Expanded Disability Status Scale* ; TIS = traitement immunosuppresseur ; max = maximum ; min = minimum ; NMOSD = maladie du spectre de la neuromyéélite optique ; ET = écart-type.

Le critère d'évaluation principal de l'étude ECU-NMO-301 était le délai de la première poussée, validé par un comité indépendant en aveugle par rapport au traitement. Comparé au placebo, il a été observé avec l'eculizumab un effet significatif sur le délai de la première poussée (réduction du risque relatif : 94 % ; hazard ratio : 0,058 ;  $p < 0,0001$ ) (figure 2). L'amélioration du délai d'apparition de la première poussée était comparable chez les patients traités par Soliris recevant ou non un traitement immunosuppresseur concomitant.





**Figure 2 : Estimations selon la méthode de Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première poussée confirmée dans l'étude ECU-NMO-301 – Population globale d'analyse des données (Full analysis set)**

Remarque : les patients qui n'avaient pas présenté de poussée confirmée survenant pendant l'étude étaient censurés à la fin de la période d'étude.

Les analyses stratifiées sont basées sur quatre strates de randomisation :

(i) score EDSS faible lors de la randomisation ( $\leq 2,0$ ), (ii) score EDSS élevé ( $\geq 2,5$  et  $\leq 7$ ) et patients naïfs de traitement au moment de la randomisation, (iii) score EDSS élevé ( $\geq 2,5$  et  $\leq 7$ ) et patients poursuivant au moment de la randomisation le(s) TIS administré(s) depuis la dernière poussée, (iv) score EDSS élevé ( $\geq 2,5$  et  $\leq 7$ ) et modifications au moment de la randomisation du/des TIS administré(s) depuis la dernière poussée.

<sup>1</sup> Selon la méthode du produit-limite de Kaplan-Meier.

<sup>2</sup> Selon la transformation log-log complémentaire.

<sup>3</sup> Selon un test du log-rank stratifié.

<sup>4</sup> Selon un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.

<sup>5</sup> Intervalle de confiance de Wald.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; EDSS = *Expanded Disability Status Scale* ; TIS = traitement immunosuppresseur.

Le rapport des taux annualisés de poussées (TAP) (confirmé par le comité d'adjudication) entre le groupe traité par l'eculizumab et le groupe traité par placebo était de 0,045 (avec un IC à 95 % de 0,013 ; 0,151), ce qui représente une réduction relative de 95,5 % de ce taux chez les patients traités par l'eculizumab par rapport au groupe placebo ( $p < 0,0001$ ) (Tableau 13).

**Tableau 13 : Taux annualisé de poussées dans l'étude ECU-NMO-301 – Population globale d'analyse des données (Full analysis set)**

Paramètre	Statistique	Placebo (n = 47)	Eculizumab (n = 96)
Nombre total de poussées	Somme	21	3
Nombre total de patients-années pendant la période d'étude	n	52,41	171,32
TAP ajusté <sup>a</sup>	Taux	0,350	0,016
	IC à 95 %	0,199 ; 0,616	0,005 ; 0,050
Effet du traitement <sup>a</sup>	Rapport des taux (eculizumab/placebo)	...	0,045
	IC à 95 %	...	0,013 ; 0,151
	Valeur p	...	< 0,0001
<sup>a</sup> Selon une régression de Poisson ajustée pour les strates de randomisation et le TAP historique au cours des 24 mois précédant la sélection. Abréviations : TAP = taux annualisé de poussées. Les poussées ont été validées par un comité d'adjudication indépendant en aveugle des traitements ; IC = intervalle de confiance.			

Comparé aux patients traités par le placebo, il a été observé, en termes de Taux annualisés, une diminution des hospitalisations (0,04 avec eculizumab versus 0,31 avec le placebo), une diminution de l'administration de corticoïdes systémiques pour traiter les attaques (0,07 avec eculizumab versus 0,42 avec le placebo) et une diminution des traitements par échange plasmatique (0,02 avec eculizumab versus 0,19 avec le placebo).

La répartition des modifications entre l'inclusion et la fin de l'étude pour les autres critères d'évaluation secondaires était en faveur du traitement par eculizumab comparé au placebo, pour tous les scores d'évaluation du handicap neurologique (scores EDSS [valeur p = 0,0597] et mRs [valeur p nominale = 0,0154]), de la mobilité (score HAI [valeur p nominale = 0,0002]) et de la qualité de vie (EVA EQ-5D [valeur p nominale = 0,0309]) et pour les mesures de l'index EQ-5D [valeur p nominale = 0,0077].

Une analyse intermédiaire de l'étude ECU-NMO-302 montre une réduction cliniquement significative du taux annualisé de poussées survenant pendant l'étude (déterminées par le médecin traitant) avec le traitement par eculizumab, basée sur les modifications de la médiane (min, max) (-1,829 [-6,38, 1,63], p < 0,0001) par rapport au TAP historique (pendant les 24 mois précédant la sélection dans l'étude ECU-NMO-301).

Dans l'étude ECU-NMO-302, les médecins avaient la possibilité d'ajuster les traitements immunosuppresseurs de fond. Dans ce contexte, la modification la plus fréquente du traitement immunosuppresseur a été une diminution de la dose, survenue chez 18,5 % des patients. De plus, le traitement immunosuppresseur en cours a été arrêté chez 6,7 % des patients.

Soliris (eculizumab) n'a pas été étudié dans le traitement des attaques chez les patients atteints de NMOSD.

## Population pédiatrique

### *Hémoglobinurie paroxystique nocturne*

Dans l'étude M07-005, un total de 7 patients pédiatriques atteints d'HPN, avec un poids médian de 57,2 kg (entre 48,6 et 69,8 kg) et âgés de 11 à 17 ans (âge médian : 15,6 ans), ont été traités par Soliris.

Le traitement par eculizumab à la posologie recommandée pour la population pédiatrique a été associé à une réduction de l'hémolyse intravasculaire mesurée par les taux sériques de LDH. Une diminution significative ou une élimination du besoin en transfusion sanguine ont aussi été constatées, ainsi qu'une tendance à une amélioration globale de l'état général. L'efficacité du traitement par eculizumab chez les patients pédiatriques atteints d'HPN, apparaît cohérente avec celle observée chez les patients adultes atteints d'HPN inclus dans les études pivots (C04-001 et C04-002) (Tableaux 3 et 14).

**Tableau 14 : Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique HPN de l'étude M07-005**

	Moyenne (DS)	Valeur p	
		Test des rangs signés de Wilcoxon	t-test apparié
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines du taux de LDH (UI/L)	-771 (914)	0,0156	0,0336
Aire sous la courbe du taux de LDH (ASC LDH) (UI/L)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'hémoglobine libre plasmatique (mg/dL)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Variation à partir de la valeur de base de la taille du clone des globules rouges de type III (pourcentage des cellules anormales)	1,80 (358,1)		
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle générique du PedsQL™4.0 (patients)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle générique du PedsQL™4.0 (parents)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle multidimensionnelle de fatigue du PedsQL™ (patients)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle multidimensionnelle de fatigue du PedsQL™ (parents)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

### *Syndrome hémolytique et urémique atypique*

Dans l'étude C09-001r, un total de 15 patients pédiatriques (âgés de 2 mois à 12 ans) ont été traités par Soliris. Quarante-sept pour cent (47 %) des patients avaient une mutation identifiée de facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. La durée médiane entre le diagnostic de SHU atypique et la 1<sup>ère</sup> dose de Soliris était de 14 mois (de < 1 à 110 mois). La durée médiane entre l'épisode en cours de la MAT et la 1<sup>ère</sup> dose de Soliris était d'1 mois (de < 1 à 16 mois). La durée médiane de traitement par Soliris était de 16 semaines (de 4 à 70 semaines) pour les enfants de moins

de 2 ans (n=5) et de 31 semaines (de 19 à 63 semaines) pour les enfants de 2 ans à moins de 12 ans (n=10).

Dans l'ensemble, les résultats d'efficacité pour ces patients pédiatriques étaient en accord avec ceux observés chez les patients inclus dans les études pivots C08-002 et C08-003 (Tableau 6). Aucun des patients pédiatriques n'a nécessité une nouvelle dialyse pendant le traitement par Soliris.

**Tableau 15 – Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique de l'étude C09-001r**

<b>Paramètre d'efficacité</b>	<b>&lt; 2 ans (n = 5)</b>	<b>2 à &lt; 12 ans (n = 10)</b>	<b>&lt; 12 ans (n = 15)</b>
Patients ayant une normalisation des plaquettes, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Réponse complète de la MAT, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Nombre d'interventions relatives à la MAT par jour, médiane (intervalle) :			
- avant traitement	1 (0, 2)	< 1 (0,07, 1.46)	< 1 (0, 2)
- pendant traitement	< 1 (0, < 1)	0 (0, < 1)	0 (0, < 1)
Patients avec une amélioration du DFG <sub>e</sub> ≥ 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Chez les patients pédiatriques présentant des manifestations récentes et sévères de la MAT avant mise sous traitement, l'eculizumab a permis le contrôle de la MAT et une amélioration de la fonction rénale (Tableau 15).

Chez les patients pédiatriques présentant des manifestations prolongées et sévères de la MAT avant mise sous traitement, l'eculizumab a permis le contrôle de la MAT. Toutefois, la fonction rénale est restée inchangée lors d'atteintes rénales irréversibles préalables (Tableau 16).

**Tableau 16 : Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique de l'étude C09-001r en fonction de la durée des manifestations sévères de la MAT**

	<b>Durée des manifestations sévères de la MAT</b>	
	<b>&lt; 2 mois N = 10</b>	<b>&gt; 2 mois N = 5</b>
Normalisation des plaquettes, n (%)	9 (90)	5 (100)
Absence de signe de MAT, n (%)	8 (80)	3 (60)
Réponse complète de la MAT, n (%)	7 (70)	0
Amélioration du DFG <sub>e</sub> ≥ 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	7 (70)	0*

\* Un patient a montré une amélioration du DFG<sub>e</sub> après transplantation rénale.

Au total, 22 patients pédiatriques et adolescent (âgés de 5 mois à 17 ans) ont reçu un traitement par Soliris dans l'étude C10-003.

Dans l'étude C10-003, les patients inclus devaient avoir un taux de plaquette au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN), des signes d'hémolyse comme une élévation du taux de LDH sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale et un niveau de créatininémie ≥ 97<sup>e</sup> percentile par rapport à l'âge sans avoir recours à la dialyse chronique. L'âge médian des patients était de 6,5 ans (entre 5 mois et 17 ans). Les patients inclus dans l'étude SHU atypique C10-003 avaient un taux d'ADAMTS-13 au-dessus de 5 %. Cinquante pour cent (50 %) des patients avaient une mutation identifiée d'un facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. Un total de 10 patients a

reçu une PP ou un EP, ou une transfusion de PFC avant la mise sous Soliris. Le tableau 17 résume les principales caractéristiques cliniques et liées à la maladie chez les patients à l'inclusion dans l'étude C10-003.

**Tableau 17 : Caractéristiques à l'inclusion des patients pédiatriques et adolescents inclus dans l'étude SHU atypique C10-003**

Paramètre	1 mois à < 12 ans (N = 18)	Tous les patients (N = 22)
Délai entre le diagnostic de SHU atypique et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03-191)
Délai entre la manifestation clinique actuelle de la MAT et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Nombre de plaquette à l'inclusion ( $\times 10^9/L$ ), médiane (min, max)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
Taux de LDH à l'inclusion (U/L), médiane (min, max)	1 510 (282, 7164)	1 244 (282, 7164)
DFGe à l'inclusion (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), médiane (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Les patients de l'étude C10-003 ont reçu Soliris pendant au minimum 26 semaines. Après la fin de la période initiale de traitement de 26 semaines, la plupart des patients ont choisi de poursuivre le traitement de façon chronique. Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après la mise sous Soliris. Soliris a réduit les signes de MAT médiée par le complément comme le montre l'augmentation du taux moyen de plaquette entre l'inclusion et la 26<sup>e</sup> semaine. Le taux moyen ( $\pm$  ET) de plaquettes a augmenté de  $88 \pm 42 \times 10^9/L$  à l'inclusion à  $281 \pm 123 \times 10^9/L$  à 1 semaine ; cet effet a été maintenu sur les 26 semaines (taux moyen ( $\pm$ ET) de plaquette à la semaine 26 :  $293 \pm 106 \times 10^9/L$ ). La fonction rénale, évaluée par le DFGe, a été améliorée lors du traitement par Soliris. 9 des 11 patients qui avaient recours à la dialyse à l'inclusion n'en avaient plus besoin au cours du traitement par Soliris à partir du Jour 15 de l'étude. Les réponses étaient similaires quel que soit l'âge des patients allant de 5 mois à 17 ans. Dans l'étude C10-003, les réponses au traitement par Soliris étaient similaires chez les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines régulatrices du complément ou des auto-anticorps dirigés contre le facteur H.

Le tableau 18 résume les résultats d'efficacité de l'étude SHU atypique C10-003.

**Tableau 18 : Résultats d'efficacité de l'étude prospective C10-003 dans le SHU atypique**

<b>Paramètre d'efficacité</b>	<b>1 mois à &lt; 12 ans (N = 18) À 26 semaines</b>	<b>Tous les patients (N = 22) À 26 semaines</b>
Normalisation hématologique complète, n (%)	14 (78)	18 (82)
Durée médiane de la normalisation hématologique complète, semaines (min, max)	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Réponse complète de la MAT, n (%)	11 (61)	14 (64)
Durée médiane de la réponse complète de la MAT, semaines (min, max) <sup>1</sup>	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Absence de signe de MAT, n (%)	17 (94)	21 (96)
IC à 95 %	NA	77 ; 99
Nombre d'interventions relatives à la MAT par jour, médiane (min, max) :		
- avant traitement,	NA	0,4 (0, 1,7)
- pendant le traitement	NA	0 (0, 1,01)
Amélioration du DFGe $\geq 15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	16 (89)	19 (86)
Modification du DFGe ( $\geq 15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) à la semaine 26, médiane (min, max)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Amélioration de l'IRC $\geq 1$ stade, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Absence de PP, EP ou transfusion de PFC, n (%)	16 (89)	20 (91)
Absence de nouvelle dialyse, n (%)	18 (100)	22 (100)
IC à 95%	NA	85 ; 100

<sup>1</sup> Jusqu'à la date du gel des données (12 octobre 2012), avec une durée médiane de traitement par Soliris de 44 semaines (intervalle de 1 dose à 88 semaines).

Un traitement à plus long terme avec Soliris (médiane de 55 semaines, intervalle de 1 jour à 107 semaines) a été associé à un taux plus important d'améliorations cliniques significatives chez les patients pédiatriques et adolescents atteints de SHU atypique. Lors de la poursuite du traitement par Soliris au-delà de 26 semaines, 1 patient supplémentaire (68 % des patients au total) a obtenu une réponse complète de la MAT et 2 patients supplémentaires (91 % des patients au total) ont obtenu une normalisation hématologique. Lors de la dernière évaluation, 19 des 22 patients (86 %) avaient obtenu une amélioration du DFGe  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> par rapport à l'inclusion. Aucun patient n'a eu besoin d'une nouvelle dialyse sous Soliris.

#### *Myasthénie acquise généralisée réfractaire*

Soliris n'a pas été évalué chez les patients pédiatriques présentant une MAg réfractaire.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Soliris dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la MAg réfractaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

#### *Maladie du spectre de la neuromyéélite optique*

Soliris n'a pas été évalué chez les patients pédiatriques présentant une NMOSD.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Soliris dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la NMOSD (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Pharmacocinétique et métabolisme du médicament

#### Biotransformation

Les anticorps humains subissent une digestion endocytaire au niveau des cellules du système réticuloendothélial. L'eculizumab contient uniquement des acides aminés naturellement présents et n'a pas de métabolites actifs connus. Les anticorps humains sont majoritairement catabolisés par des enzymes lysosomales en petits peptides et acides aminés.

#### Élimination

Aucune étude spécifique n'a été réalisée afin d'évaluer les voies d'excrétion/élimination hépatique, rénale, pulmonaire ou gastro-intestinale de Soliris. Dans le rein sain, les anticorps ne sont pas excrétés et sont exclus de la filtration par leur taille.

#### Paramètres pharmacocinétiques

Chez 40 patients atteints d'HPN, une analyse basée sur un modèle à un compartiment a été effectuée pour estimer les paramètres pharmacocinétiques après des doses multiples. La clairance moyenne était de  $0,31 \pm 0,12$  mL/h/kg, le volume de distribution moyen était de  $110,3 \pm 17,9$  mL/kg, et la demi-vie d'élimination moyenne était de  $11,3 \pm 3,4$  jours. L'état d'équilibre est atteint en 4 semaines avec le schéma posologique recommandé pour le traitement de l'HPN dans la population adulte.

Chez les patients atteints d'HPN, l'activité pharmacodynamique est directement corrélée aux concentrations sériques d'eculizumab et le maintien de taux minimal  $\geq 35$  microgrammes/mL entraîne un blocage quasi complet de l'activité hémolytique chez la majorité des patients atteints d'HPN.

Une deuxième analyse pharmacocinétique de population a été conduite avec un modèle standard à un compartiment sur les données pharmacocinétiques à doses multiples chez 37 patients atteints de SHU atypique recevant la posologie recommandée de Soliris dans les études C08-002 A/B et C08-003 A/B. Dans ce modèle, pour un patient atteint de SHU atypique pesant 70 kg, la clairance du Soliris était de 0,0139 L/h et le volume de distribution de 5,6 L. La demi-vie d'élimination était de 297 heures (approximativement 12,4 jours).

La deuxième analyse pharmacocinétique de population a été conduite sur les données pharmacocinétiques à doses multiples chez 22 patients pédiatriques atteints de SHU atypique recevant la posologie recommandée de Soliris dans l'étude C10-003. La clairance et le volume de distribution de Soliris étaient dépendants du poids, ce qui conforte le schéma posologique par catégorie de poids chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2). Les valeurs de clairance de Soliris chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique étaient de 10,4, 5,3 et 2,2 mL/heure pour un poids de respectivement 70, 30 et 10 kg ; le volume de distribution correspondant était respectivement de 5,23, 2,76 et 1,21 L. La demi-vie d'élimination était presque inchangée allant de 349 à 378 heures (approximativement 14,5 à 15,8 jours).

La clairance et la demi-vie de l'eculizumab ont été également évaluées lors d'échanges plasmatiques. Un échange plasmatique d'1 heure entraîne une réduction d'environ 50 % des concentrations d'eculizumab et la demi-vie d'élimination de l'eculizumab a été réduite de 1,3 heure. Des doses supplémentaires sont recommandées quand Soliris est administré à des patients atteints de SHU atypique recevant une PP ou un EP, ou une transfusion de PFC (voir rubrique 4.2)

Tous les patients atteints de SHU atypique traités par Soliris, administré à la posologie recommandée, ont présenté une diminution rapide et durable de l'activité de la voie terminale du complément. Chez les patients atteints de SHU atypique, l'activité pharmacodynamique est directement corrélée avec les concentrations sériques d'eculizumab ; le maintien de taux minimal d'environ 50 à 100 microgrammes/mL entraîne un blocage quasi complet de l'activité de la voie terminale du complément chez tous les patients atteints de SHU atypique.

Les paramètres pharmacocinétiques sont concordants dans les populations de patients atteints d'HPN, de SHU atypique, de MAG réfractaire et de NMOSD.

L'activité pharmacodynamique, mesurée par des taux de protéine C5 libre  $< 0,5$  ug/mL, est corrélée à l'inhibition quasi complète de l'activité de la voie terminale du complément chez les patients atteints d'HPN, de SHU atypique, de MAg réfractaire et de NMOSD.

### Populations particulières

Aucune étude dédiée n'a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de Soliris chez des populations particulières de patients atteints d'HPN ou de MAg réfractaire identifiées en fonction du sexe, de la race, de l'âge (gériatrique) ou par la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique. Les analyses pharmacocinétiques de population effectuées sur les données collectées dans les études menées chez des patients atteints d'HPN, de SHU atypique, de MAg réfractaire et de NMOSD ont montré que le sexe, l'origine ethnique, l'âge (gériatrique) ou la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'eculizumab. Le poids était une covariable significative entraînant une diminution de la clairance de l'eculizumab chez les patients pédiatriques, ce qui nécessite une posologie déterminée en fonction du poids chez ces patients.

### Population pédiatrique

La pharmacocinétique d'eculizumab a été évaluée dans l'étude M07-005 menée chez des patients pédiatriques atteints d'HPN (âgés de 11 à moins de 18 ans) et dans les études C08002, C08-003, C09-001r et C10-003 menées chez des patients pédiatriques atteints de SHU atypique (âgés de 2 mois à moins de 18 ans) avec un schéma posologique déterminé en fonction du poids.

Le poids était une covariable significative entraînant une diminution de la clairance de l'eculizumab à 0,0105 L/h chez les patients adolescents atteints d'HPN. La posologie pour les patients pédiatriques  $< 40$  kg est basée sur celle des patients pédiatriques atteints de SHUa.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

La spécificité de l'eculizumab pour la protéine C5 dans le sérum humain a été évaluée au cours de deux études *in vitro*.

La réactivité croisée tissulaire de l'eculizumab a été évaluée en examinant la liaison sur un panel de 38 tissus humains. L'expression de la protéine C5 dans le panel de tissus humains examiné au cours de cette étude correspond aux rapports publiés sur l'expression de cette protéine, la protéine C5 ayant été identifiée dans le muscle lisse, le muscle strié et l'épithélium tubulaire proximal rénal. Aucune réactivité croisée tissulaire inattendue n'a été observée.

Il n'a pas été réalisé d'études de reproduction chez l'animal avec l'eculizumab en raison de l'absence d'activité pharmacologique chez les espèces non humaines.

Dans une étude de toxicité de 26 semaines réalisée chez la souris à l'aide d'un anticorps analogue dirigé contre la protéine C5 murine, le traitement n'a affecté aucun des paramètres de toxicité examinés. L'activité hémolytique pendant la durée de l'étude était bloquée efficacement chez les souris mâle et femelle.

Aucun effet clairement lié au traitement, ni aucun effet indésirable n'a été observé lors des études de toxicité sur la reproduction chez la souris utilisant un anticorps analogue inhibiteur de la voie terminale du complément, qui était utilisé pour évaluer l'absence d'effets reprotoxiques suite à l'inhibition de la protéine C5. Ces études incluaient une évaluation de la fertilité et du développement embryonnaire précoce, de la toxicité sur le développement et du développement pré- et postnatal.

Lors d'une exposition maternelle à l'anticorps au cours de l'organogenèse, deux cas de dysplasie rétinienne et un cas de hernie ombilicale ont été observés parmi les 230 descendants de mères exposées à la plus forte dose d'anticorps (environ 4 fois la dose maximale recommandée de Soliris chez l'homme, selon une comparaison de poids corporel) ; en revanche l'exposition n'a pas augmenté la perte de fœtus, ni le décès néonatal.



Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérigène de l'eculizumab.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique  
Phosphate disodique  
Chlorure de sodium  
Polysorbate 80  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois.

Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Les flacons de Soliris dans leur emballage extérieur d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur **pendant une période unique de 3 jours au maximum**. À la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

30 mL de solution à diluer dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyle siliconé) et d'un opercule (aluminium) avec un capuchon de type flip-off (polypropylène).

Boîte d'un flacon (1).

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Avant administration, la solution Soliris doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et un changement de coloration.

#### *Instructions :*

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées conformément aux règles de bonnes pratiques notamment pour le respect de l'asepsie.

Prélever la quantité totale de Soliris du/des flacon(s) à l'aide d'une seringue stérile.

Transférer la dose recommandée dans une poche pour perfusion.

Diluer Soliris à la concentration finale de 5 mg/mL en ajoutant comme diluant dans la poche pour perfusion : une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou du dextrose à 5 % dilué dans de l'eau.  
Le volume final de la solution diluée à 5 mg/mL est de 60 mL pour des doses de 300 mg, 120 mL pour des doses de 600 mg, 180 mL pour des doses de 900 mg et 240 mL pour des doses de 1 200 mg. La solution doit être limpide et incolore.

Agiter doucement la poche pour perfusion contenant la solution diluée afin de s'assurer que le produit et le diluant sont bien mélangés.

Laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant administration en l'exposant à l'air ambiant.

Jeter tout liquide non utilisé restant dans le flacon car ce médicament ne contient pas de conservateur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Alexion Europe SAS  
103-105 rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
FRANCE

### **REPRESENTANT LOCAL EN FRANCE**

Alexion Pharma France SAS  
103-105 rue Anatole France  
92 300 Levallois-Perret  
Tel : 01 47 32 36 21  
Fax : 01 47 10 24 46  
[pharmacovigilance.france@alexion.com](mailto:pharmacovigilance.france@alexion.com)  
[Medinfo.EMEA@alexion.com](mailto:Medinfo.EMEA@alexion.com)  
[reclamationqualite.france@alexion.com](mailto:reclamationqualite.france@alexion.com)

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/393/001

## **9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en médecine interne, en néphrologie, en pédiatrie ou en neurologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

Agréé aux collectivités pour :

- le traitement des patients enfants et adultes atteints de SHU atypique ;
- le traitement des patients adultes atteints d'HPN ayant un antécédent de transfusion.

Non agréé aux collectivités pour le traitement de la MAg et de la NMOSD.

Tarif de responsabilité : 3943,275 € HT/UCD.

CIP : 34009 571 138 4 1 – UCD : 3400892992075.

## **10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 juin 2007  
Date du dernier renouvellement : 18 juin 2012

## **11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date : 28 Mai 2020

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

*« Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Alexion Pharma France ayant pour finalité (a) la gestion des relations et échanges avec vous en fonction de vos centres d'intérêts (y compris un profilage), les opérations de communication (par email, courrier, fax, SMS ou téléphone) de nature promotionnelle, médicale ou scientifique ou pour vous convier à des manifestations, la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Alexion Pharma France, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché ; (b) l'activité de prospection et d'information promotionnelle conformément à la Charte et au Référentiel de certification de la Haute Autorité de Santé.*

*Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation du traitement et à la portabilité de vos données, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès.*

*Vous pouvez à tout moment retirer votre consentement au traitement de vos données, lorsque ce traitement était basé sur votre consentement.*

*Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à ne pas faire l'objet d'un profilage ou à être retiré de notre base « prospects » sans avoir à vous justifier.*

*Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part d'Alexion Pharma France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale d'Alexion Pharma France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Alexion Pharma France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Vous pouvez exercer vos droits auprès du Délégué à la protection des données : [Privacy@alexion.com](mailto:Privacy@alexion.com) ou 103-105 rue Anatole France 92 300 Levallois-Perret. Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : <https://alexion.com/en/privacy> - France. »*

*« Tous les collaborateurs Alexion Pharma France exerçant une activité d'information promotionnelle sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie formalisées par Alexion Pharma France et répondre à vos questions. Les règles de déontologie d'Alexion Pharma France sont disponibles à l'adresse suivante : <http://alexionpharma.fr>. Alexion Pharma France s'engage à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments ainsi que son référentiel. »*

*« Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable d'Alexion Pharma France à l'adresse suivante : [pr.alexionfrance@alexion.com](mailto:pr.alexionfrance@alexion.com) »*