

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **SOLIRIS**^{MD}

(éculizumab)

Solution parentérale de 30 mL (10 mg/mL)

(Anticorps monoclonal humanisé)

Alexion Pharma GmbH
Giesshübelstrasse 30
CH - 8045 Zurich, Suisse

Date d'approbation initiale : Le 28 janvier 2009

Numéro de contrôle de la présentation : 221325 Date de révision : Le 27 février 2019

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Indications, Myasthénie grave généralisée, Section 1, <AUG 2018>

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 5 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 6 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 7 |
| 4.1 Considérations posologiques | 7 |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique | 8 |
| 4.3 Administration | 9 |
| 4.4 Reconstitution | 10 |
| 4.5 Dose oubliée..... | 10 |
| 5 SURDOSAGE | 10 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT | 11 |
| 7 DESCRIPTION | 11 |
| 8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 11 |
| 8.1 Populations particulières..... | 17 |
| 8.1.1 Femmes enceintes | 17 |
| 8.1.2 Allaitement..... | 18 |
| 8.1.3 Enfants..... | 18 |
| 8.1.4 Personnes âgées..... | 18 |
| 9 EFFETS INDÉSIRABLES | 19 |
| 9.1 Aperçu des effets indésirables | 19 |
| 9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques..... | 19 |
| 9.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques | 25 |
| 9.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, biochimie et autres données quantitatives | 25 |
| 9.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants) | 26 |
| 9.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché..... | 28 |
| 10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 29 |
| 10.1 Aperçu | 29 |
| 10.2 Interactions médicament-médicament..... | 29 |

| | | |
|-----------|---|-------------------------------------|
| 10.3 | Interactions médicament-aliment | 29 |
| 10.4 | Interactions médicament-plante médicinale | 29 |
| 10.5 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire | 29 |
| 10.6 | Interactions médicament-style de vie | 29 |
| 11 | MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 29 |
| 11.1 | Mode d’action | 29 |
| 11.2 | Pharmacodynamique | 29 |
| 11.3 | Pharmacocinétique | 30 |
| 12 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 31 |
| 13 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 31 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 32 |
| 14 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 32 |
| 15 | ESSAIS CLINIQUES | 33 |
| 15.1 | Conception de l’essai et aspects démographiques de l’étude..... | Error! Bookmark not defined. |
| 15.2 | Résultats des études..... | Error! Bookmark not defined. |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 53 |
| | RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT | 54 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SOLIRIS^{MD} est indiqué pour :

- L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

SOLIRIS^{MD} (éculizumab) est indiqué pour le traitement de patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) afin de réduire l'hémolyse. SOLIRIS a fait l'objet d'essais cliniques auprès de patients ayant déjà reçu au moins une transfusion sanguine au cours des deux dernières années (consulter la section Essais cliniques).

- Le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique)

SOLIRIS^{MD} (éculizumab) est indiqué pour le traitement de patients atteints du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique) afin de réduire la microangiopathie thrombotique induite par le complément.

SOLIRIS n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints du syndrome hémolytique et urémique associé à l'*Escherichia coli* producteur de shigatoxine (SHU-STEC).

- Myasthénie grave généralisée (gMG)

SOLIRIS^{MD} (éculizumab) est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de myasthénie grave généralisée (gMG).

SOLIRIS a été étudié dans des essais cliniques conduits chez des patients séropositifs pour des anticorps dirigés contre un anti-récepteur d'acétylcholine (AChR) et réfractaires au traitement, ce qui a été défini soit par l'échec d'au moins deux traitements immunosuppresseurs en association ou en monothérapie, soit par l'échec d'au moins un traitement immunosuppresseur avec un besoin régulier de plasmathérapie ou encore d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) pour la maîtrise des symptômes. Les patients ont continué de recevoir le traitement standard tout au long des essais cliniques pivots.

SOLIRIS doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié possédant de l'expérience dans le traitement du SHU atypique ou de la gMG.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

HPN

Le profil d'innocuité des enfants et des adolescents atteints d'HPN (âgés de 11 ans à moins de 18 ans) inclus dans l'étude pédiatrique sur l'HPN paraissait semblable à celui qui a été observé chez les patients adultes atteints d'HPN. Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les sujets pédiatriques étaient les céphalées.

SHU atypique

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de SOLIRIS chez

28 enfants atteints de SHU atypique ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada. (Consulter la section **Essais cliniques, SHU atypique.**)

gMG

L'innocuité et l'efficacité de SOLIRIS n'ont pas été établies en pédiatrie chez les patients de moins de 18 ans atteints de gMG.

Administrer les vaccins pour la prévention d'infections dues à *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) conformément aux lignes directrices du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : SOLIRIS peut être administré à des patients âgés de 65 ans et plus. Quarante-cinq patients âgés de 65 ans ou plus (15 patients atteints d'HPN, quatre patients atteints du SHU atypique et 26 patients atteints de gMG) ont été traités par SOLIRIS. Bien qu'aucune différence apparente associée à l'âge n'ait été observée dans le cadre de ces études, le nombre de patients âgés de 65 ans et plus n'est pas suffisant pour déterminer s'ils répondent de manière semblable aux patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

SOLIRIS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, aux protéines murines ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.**

Ne pas entreprendre le traitement par SOLIRIS dans les cas suivants :

- infection à *Neisseria meningitidis* non résolue;
- absence de vaccination contre *Neisseria meningitidis* (à moins qu'une antibiothérapie prophylactique appropriée soit administrée durant jusqu'à 2 semaines après la vaccination).

Consulter la section **Mises en garde et Précautions, Infections à méningocoques graves.**

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Des cas graves ou mortels d'infections à méningocoques ont été signalés chez des patients traités par SOLIRIS. Les infections à méningocoques peuvent rapidement mettre la vie en danger ou être mortelles si elles ne sont pas reconnues et traitées rapidement.

- **Se conformer aux recommandations les plus récentes du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) en matière de vaccination antiméningococcique chez les patients atteints d'un déficit du complément.**
- **Tous les patients doivent avoir reçu un vaccin antiméningococcique avant ou au moment d'amorcer l'administration de SOLIRIS, à moins que les risques associés au report du traitement par SOLIRIS l'emportent sur les risques de contracter une infection à méningocoques; il faut revacciner conformément aux lignes directrices médicales actuelles relatives à l'utilisation des vaccins.**
- **Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler les signes précoces des infections à méningocoques, faire immédiatement l'objet d'un examen si l'on soupçonne la présence d'une infection et recevoir un traitement par antibiotiques, au besoin.**

La vaccination pourrait ne pas prévenir toutes les infections méningococciques.

Infections à méningocoques graves :

Vu le mode d'action de SOLIRIS, son utilisation augmente la sensibilité du patient aux infections à méningocoques graves (*Neisseria meningitidis*). Une maladie méningococcique provenant de tout séro groupe est susceptible de survenir. Afin de réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre les infections méningococciques avant ou au moment d'amorcer l'administration de SOLIRIS. Les patients recevant SOLIRIS moins de 2 semaines après leur vaccin antiméningococcique doivent demeurer sous une antibiothérapie prophylactique appropriée durant les 2 semaines suivant la vaccination. Il est recommandé de recevoir les vaccins contre les sérogroupe A, C, Y, W135 et B, si possible, afin de prévenir les sérogroupe méningococciques pathogènes les plus courants. Tous les patients doivent être vaccinés ou revaccinés conformément aux lignes directrices nationales actuelles relatives à l'utilisation des vaccins. La vaccination ne suffit pas nécessairement à prévenir une infection à méningocoques. Il y a lieu de considérer les lignes directrices officielles sur l'administration judicieuse d'agents antibactériens.

La vaccination, surtout s'il s'agit d'un vaccin contre les infections méningococciques du séro groupe B, risque d'activer davantage le complément. De ce fait, en présence de maladies médiées par le complément, notamment l'HPN, le SHU atypique et la gMG, les symptômes de la maladie sous-jacente, comme l'hémolyse (dans le cas de l'HPN), les complications de la MAT (dans le cas du SHU atypique) ou l'exacerbation de la myasthénie (dans le cas de la gMG), risquent de s'intensifier. Par conséquent, une surveillance étroite des symptômes de la maladie s'impose après la vaccination recommandée. Chez les patients recevant une dose stable de SOLIRIS pour un traitement d'entretien et qui ont besoin de vaccination additionnelle, il y a lieu de considérer attentivement l'ordre dans lequel sera administrée la vaccination (ou l'injection de rappel, si une vaccination contre les infections méningococciques a déjà été

effectuée) par rapport à l'administration de SOLIRIS. Il est recommandé de procéder à la vaccination uniquement si la maladie sous-jacente médiée par le complément est maîtrisée par SOLIRIS sur le plan clinique et si les concentrations systémiques d'éculizumab sont considérées comme étant relativement fortes (c.-à-d. dans la semaine suivant la perfusion de SOLIRIS).

Des cas d'infections méningococciques graves ou mortelles ont été rapportés chez des patients sous SOLIRIS. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler les signes et symptômes précoces des infections méningococciques, être examinés sans délai si l'on soupçonne la présence d'une infection et être traités par des antibiotiques, si nécessaire. Les patients doivent être informés de ces signes et symptômes, ainsi que des mesures à prendre afin de recevoir immédiatement des soins médicaux (consulter la section **Effets indésirables**). Suspendre l'administration de SOLIRIS durant le traitement d'une infection méningococcique grave.

Autres infections systémiques :

Compte tenu du mode d'action de SOLIRIS, ce traitement commande la prudence dans les cas d'infections évolutives systémiques. SOLIRIS bloque l'activation du complément terminal; par conséquent, les patients deviennent plus sensibles aux infections, en particulier celles causées par *Neisseria* et les bactéries encapsulées. Des infections graves par des espèces de *Neisseria* (autres que *Neisseria meningitidis*), ont été rapportées, y compris des gonococcies disséminées. Conseiller les patients sur la prévention de la gonorrhée et recommander des évaluations régulières dans les situations à risque. Par ailleurs, des patients immunodéprimés et neutropéniques ont contracté des infections à *Aspergillus*. Fournir aux patients le feuillet de renseignements pour les patients afin de les sensibiliser aux infections potentiellement graves, avec leurs signes et symptômes.

Les enfants traités par SOLIRIS seraient à risque accru de développer des infections graves à *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* de type b (Hib). Administrer des vaccins qui préviennent les infections à *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* conformément aux lignes directrices nationales. Chez les patients recevant une dose stable d'éculizumab pour un traitement d'entretien et qui ont besoin de vaccination additionnelle, il y a lieu de considérer attentivement l'ordre dans lequel la vaccination sera administrée par rapport à l'administration de SOLIRIS (consulter la section **Mises en garde et précautions, Infections à méningocoques graves**).

Les infections graves, les agents infectieux et les traitements subséquents de ces infections doivent être versés au dossier de tout patient traité par SOLIRIS.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- SOLIRIS doit être administré par un professionnel de la santé sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans la prise en charge de troubles hématologiques, rénaux ou neuromusculaires.
- Ne pas administrer en injection i.v. massive ni en bolus.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Schéma posologique recommandé - HPN

Le traitement par SOLIRIS s'effectue comme suit :

- 600 mg tous les sept jours pendant les quatre premières semaines, suivis de
- 900 mg pour la cinquième dose une semaine plus tard, et
- 900 mg toutes les deux semaines par la suite.

SOLIRIS doit être administré aux moments recommandés d'administration du schéma posologique, ou au cours des deux jours précédant ou suivant ces moments (consulter la section **Mises en garde et précautions**).

Schéma posologique recommandé – SHU atypique et gMG

Pour les patients de 18 ans et plus, le traitement par SOLIRIS s'effectue comme suit :

- 900 mg chaque semaine pendant les quatre premières semaines, suivis de
- 1200 mg pour la cinquième dose une semaine plus tard, et
- 1200 mg toutes les deux semaines par la suite.

Pour les patients âgés de moins de 18 ans, il faut administrer SOLIRIS selon le poids corporel, conformément au calendrier suivant (**Tableau 1**) :

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour les patients âgés de moins de 18 ans

| Poids corporel du patient | Induction | Entretien |
|---------------------------|---------------------------------|--|
| 40 kg et plus | 900 mg chaque semaine x 4 doses | 1200 mg à la semaine 5; puis 1200 mg toutes les 2 semaines |
| De 30 kg à moins de 40 kg | 600 mg chaque semaine x 2 doses | 900 mg à la semaine 3; puis 900 mg toutes les 2 semaines |
| De 20 kg à moins de 30 kg | 600 mg chaque semaine x 2 doses | 600 mg à la semaine 3; puis 600 mg toutes les 2 semaines |
| De 10 kg à moins de 20 kg | 600 mg chaque semaine x 1 dose | 300 mg à la semaine 2; puis 300 mg toutes les 2 semaines |
| De 5 kg à moins de 10 kg | 300 mg chaque semaine x 1 dose | 300 mg à la semaine 2; puis 300 mg toutes les 3 semaines |

La dose supplémentaire administrée après une plasmathérapie vise à rétablir et à maintenir la concentration d'éculizumab au même niveau qu'avant l'intervention.

Pour les adultes atteints de SHU atypique ou de gMG ou pour les enfants atteints de SHU atypique, une dose complémentaire de SOLIRIS doit être administrée en cas de soutien concomitant par traitement plasmatique (plasmaphérèse [PP] ou échange plasmatique [EP]; ou perfusion de plasma frais congelé) (**Tableau 2**). Cette dose supplémentaire administrée après une plasmathérapie vise à rétablir et à maintenir la concentration plasmatique au-dessus de la

concentration thérapeutique ciblée. L'effet des IgIV sur les taux d'éculizumab dans les cas de gMG n'a pas été étudié.

Tableau 2 : Dose complémentaire de SOLIRIS à la suite d'un traitement plasmatique

| Type de traitement | Dose de SOLIRIS la plus récente | Dose de SOLIRIS administrée avec chaque plasmathérapie | Moment de l'administration de la dose complémentaire de SOLIRIS |
|--------------------------------------|---------------------------------|---|---|
| Plasmaphérèse ou échange plasmatique | 300 mg | 300 mg pour chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique | Dans les 60 minutes suivant chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique |
| | 600 mg ou plus | 600 mg pour chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique | |
| Perfusion de plasma frais congelé | 300 mg ou plus | 300 mg par perfusion de plasma frais congelé | 60 minutes avant chaque perfusion de plasma frais congelé |

Selon une simulation pharmacocinétique et les données recueillies auprès de patients atteints d'HPN ayant reçu des traitements plasmatiques pendant le traitement par éculizumab.

Les doses recommandées aux **Tableaux 1 et 2** sont entièrement basées sur des estimations effectuées à partir d'un modèle à compartiment unique dont une équivalence adéquate a été prouvée avec la pharmacocinétique de l'éculizumab.

SOLIRIS doit être administré aux moments recommandés d'administration du schéma posologique, ou au cours des deux jours précédant ou suivant ces moments (consulter la section **Mises en garde et précautions**).

4.3 Administration

NE PAS ADMINISTRER EN INJECTION I.V. MASSIVE NI EN BOLUS.

Le mélange de SOLIRIS doit être administré par voie intraveineuse au cours d'une période de 35 minutes chez l'adulte ou de une à quatre heures chez l'enfant, par gravité, ou au moyen d'une pompe type seringue ou d'une pompe à perfusion. Les solutions de mélange de SOLIRIS sont stables pendant 24 heures à une température variant entre 2 et 8 °C et à la température ambiante. Toutefois, SOLIRIS ne renferme aucun agent de conservation. Par conséquent, la perfusion du mélange doit commencer dès que possible après sa préparation.

Si un effet indésirable survient pendant l'administration de SOLIRIS, on peut ralentir ou arrêter la perfusion, selon le jugement du médecin. Si on ralentit la perfusion, la durée totale de la perfusion ne doit pas dépasser deux heures pour les adultes et quatre heures pour les enfants âgés de moins de 12 ans. Surveiller le patient pendant au moins une heure après la fin de la perfusion pour déceler tout signe ou symptôme de réaction liée à la perfusion.

4.4 Reconstitution

SOLIRIS doit être dilué afin d'atteindre un mélange ayant une concentration finale de 5 mg/mL en respectant les étapes suivantes :

- Retirer la quantité requise de SOLIRIS du flacon à l'aide d'une seringue stérile.
- Transférer la dose recommandée dans un sac pour perfusion intraveineuse.
- Diluer SOLIRIS afin d'atteindre une concentration finale de 5 mg/mL en ajoutant le volume approprié (volume de diluant égal au volume de médicament) de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP; de chlorure de sodium à 0,45 % pour injection, USP; de solution aqueuse de dextrose à 5 % pour injection, USP; ou de solution de Ringer, USP dans le sac pour perfusion intraveineuse.
- Le volume de perfusion final du mélange de SOLIRIS à 5 mg/mL est de 60 mL pour les doses de 300 mg, de 120 mL pour les doses de 600 mg, de 180 mL pour les doses de 900 mg ou de 240 mL pour les doses de 1 200 mg (**Tableau 3**). Mélanger doucement par inversion le sac pour perfusion intraveineuse contenant la solution de SOLIRIS diluée pour vous assurer de bien mélanger le produit et le diluant.
- Avant l'administration, laisser le mélange atteindre la température ambiante (se situant entre 18° et 25 °C, ou 64 et 77 °F). Ne pas chauffer le mélange dans un four à micro-ondes ni à l'aide de sources de chaleur, mais utiliser la température de l'air ambiant. Examiner visuellement le mélange de SOLIRIS afin de détecter toute particule en suspension ou décoloration avant l'administration.

Tableau 3 : Reconstitution

| Dose | Taille du flacon | Volume de diluant à être ajouté au flacon | Volume disponible approximatif | Concentration nominale par mL |
|---------|------------------|---|--------------------------------|-------------------------------|
| 300 mg | 30 mL x 1 | 30 mL | 60 mL | 5 mg/mL |
| 600 mg | 30 mL x 2 | 60 mL | 120 mL | 5 mg/mL |
| 900 mg | 30 mL x 3 | 90 mL | 180 mL | 5 mg/mL |
| 1200 mg | 30 mL x 4 | 120 mL | 240 mL | 5 mg/mL |

Étant donné que le produit ne contient pas d'agents de conservation, jeter toute portion inutilisée demeurée dans le flacon.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, reprendre l'horaire d'administration habituel dès que possible.

5 SURDOSAGE

SOLIRIS doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé, ce qui diminue le risque de surdosage important. Aucun cas de surdosage n'a été signalé dans le cadre des études cliniques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|--------------------------------|---|--|
| Perfusion intraveineuse (i.v.) | Flacon de 300 mg à usage unique | Chlorure de sodium Eau pour injection, USP Phosphate disodique Phosphate monosodique Polysorbate 80 (origine végétale) |

SOLIRIS est une solution stérile, limpide, incolore et sans agent de conservation dosée à 10 mg/mL pour perfusion intraveineuse (i.v.); il est offert en flacon de 30 mL à usage unique. Le produit est préparé à pH 7,0 et chaque flacon contient 300 mg d'éculizumab, 13,8 mg de phosphate monosodique, 53,4 mg de phosphate disodique, 263,1 mg de chlorure de sodium, 6,6 mg de polysorbate 80 (origine végétale) et de l'eau pour injection, USP.

SOLIRIS est offert en flacon de 300 mg à usage unique contenant chacun 30 mL d'une solution d'éculizumab stérile et sans agent de conservation dosée à 10 mg/mL. Chaque boîte contient un flacon.

7 DESCRIPTION

SOLIRIS est une préparation à base d'éculizumab, un anticorps monoclonal IgG2/4k recombinant humanisé qui se lie à la protéine C5 du complément humain et inhibe l'activation de la voie terminale du complément. L'éculizumab contient des régions constantes humaines et des régions de détermination de la complémentarité murines greffées aux régions variables des chaînes lourdes et légères de la charpente humaine. L'éculizumab se compose de deux chaînes lourdes de 448 acides aminés et de deux chaînes légères de 214 acides aminés, et possède un poids moléculaire d'environ 148 kDa.

L'éculizumab est produit dans un système d'expression de myélome murin (lignée cellulaire NS0) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions. Le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse en vrac comprend également des étapes spécifiques d'inactivation et d'élimination virales.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré « **Mises en garde et précautions importantes** » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Réactions allergiques ou liées à la perfusion

Comme c'est le cas de tous les produits à base de protéines, l'administration de SOLIRIS peut provoquer des réactions liées à la perfusion, y compris l'anaphylaxie ou d'autres réactions

d'hypersensibilité. Dans le cadre des essais cliniques sur l'HPN, le SHU atypique et la gMG, aucun patient n'a présenté de réaction liée à la perfusion ayant nécessité l'arrêt du traitement par SOLIRIS. Des cas de réactions liées à la perfusion ont été signalés après la mise en marché du produit (consulter la section **Sensibilité/résistance**). En cas de signes d'instabilité cardiovasculaire ou de détresse respiratoire, interrompre la perfusion de SOLIRIS, administrer le traitement approprié et prendre des mesures d'appoint.

Surveillance de la manifestation de maladies après l'arrêt du traitement par SOLIRIS ou une dose oubliée

Arrêt du traitement pour l'HPN

Puisque le traitement par SOLIRIS augmente le nombre de cellules HPN (p. ex., dans l'étude C04-001 sur l'HPN, menée à double insu et contrôlée par placebo, la proportion de globules rouges HPN a augmenté chez les patients traités par SOLIRIS par une médiane de 28 % par rapport aux valeurs initiales [intervalle de -25 % à 69 %]), les patients qui cessent de recevoir le traitement par SOLIRIS peuvent présenter un risque accru d'hémolyse grave. Une hémolyse grave se caractérise par une hausse du taux de LDH sérique au-dessus du taux précédant le traitement, ainsi que par l'un ou l'autre des événements suivants : diminution absolue supérieure à 25 % de la taille des clones HPN (en l'absence d'une dilution causée par une transfusion) en une semaine ou moins; taux d'hémoglobine < 5 g/dL ou baisse > 4 g/dL en une semaine ou moins; angine de poitrine; altération de l'état mental; augmentation de 50 % du taux de créatinine sérique; ou thrombose. Il faut surveiller les patients qui cessent de recevoir le traitement par SOLIRIS pendant au moins 8 semaines afin de détecter une hémolyse grave ou d'autres réactions.

Si une hémolyse grave survient après l'arrêt du traitement par SOLIRIS, envisager les interventions ou les traitements suivants : transfusion sanguine (concentré de globules rouges) ou exsanguinotransfusion si les globules rouges HPN représentent > 50 % du nombre total de globules rouges par cytométrie de flux, anticoagulation, corticothérapie ou redémarrage du traitement par SOLIRIS, mais cette intervention n'a pas été évaluée dans le cadre des essais cliniques.

Dans le cadre des essais cliniques, 16 des 196 patients atteints d'HPN ont cessé de recevoir le traitement par SOLIRIS. Les patients ont fait l'objet d'un suivi pour détecter tout signe d'hémolyse s'étant aggravée, et aucune hémolyse grave n'a été observée.

Surveiller la survenue d'hémolyse pendant au moins 8 semaines après l'arrêt de la prise de SOLIRIS.

Arrêt du traitement pour le SHU atypique

On recommande que le traitement par SOLIRIS se poursuive pendant toute la vie du patient, à moins que l'arrêt du traitement par SOLIRIS soit indiqué sur le plan clinique (consulter la section **Mises en garde et précautions**).

Des complications associées à la microangiopathie thrombotique ont été observées après l'arrêt du traitement par SOLIRIS dans le cadre des études cliniques sur le SHU atypique. Si les patients atteints du SHU atypique cessent de recevoir le traitement par SOLIRIS, ils doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter tout signe ou symptôme de complications associées à la microangiopathie thrombotique. Néanmoins, une telle surveillance risque d'être

insuffisante pour prédire ou prévenir les complications graves de la microangiopathie thrombotique chez des patients atteints de SHU atypique qui ont arrêté de recevoir SOLIRIS.

Les complications associées à la MAT survenant après l'arrêt du traitement peuvent être décelées par (i) la mesure de deux des éléments suivants, ou la mesure répétée de l'un ou l'autre des éléments suivants : une baisse de la numération plaquettaire de 25 % ou plus par rapport aux valeurs initiales ou à la numération plaquettaire maximale atteinte pendant le traitement par SOLIRIS; une augmentation de la créatinine sérique de 25 % ou plus par rapport aux valeurs initiales ou au minimum atteint pendant le traitement par SOLIRIS; ou une augmentation de la LDH sérique de 25 % ou plus par rapport aux valeurs initiales ou au minimum atteint pendant le traitement par SOLIRIS; ou (ii) l'un ou l'autre des symptômes suivants : une altération de l'état mental ou des crises épileptiques; une angine de poitrine ou une dyspnée; ou une thrombose.

Surveiller tous les patients qui cessent de recevoir le traitement par SOLIRIS pendant au moins 12 semaines afin de déceler les complications associées à la microangiopathie thrombotique.

Si les complications associées à la microangiopathie thrombotique surviennent après l'arrêt du traitement par SOLIRIS, envisager le redémarrage du traitement par SOLIRIS, une plasmathérapie (plasmaphérèse, échange plasmatique [PP/EP] ou plasma frais congelé), ou les mesures de soutien appropriées et spécifiques aux organes, notamment la dialyse pour la fonction rénale, la ventilation artificielle pour la fonction respiratoire ou l'anticoagulothérapie. Dans le cadre des études cliniques sur le SHU atypique, 18 patients (dont cinq ayant participé aux études prospectives) ont cessé de recevoir le traitement par SOLIRIS. Sept (7) cas de complications associées à la microangiopathie thrombotique ont été observés après l'oubli d'une dose chez cinq patients, et le traitement par SOLIRIS a été redémarré chez quatre de ces cinq patients.

Arrêt du traitement pour la myasthénie grave généralisée

Seule l'administration prolongée de SOLIRIS dans le traitement de la gMG a été étudiée. Après l'arrêt du traitement par SOLIRIS, une surveillance étroite des signes et des symptômes de toute détérioration de l'état de santé s'impose.

Immunisation

Avant de commencer le traitement par SOLIRIS, on recommande d'immuniser les patients atteints d'HPN, de SHU atypique ou de gMG conformément aux lignes directrices actuelles en matière d'immunisation. De plus, tous les patients doivent recevoir un vaccin antiméningococcique avant ou au moment d'amorcer l'administration de SOLIRIS. Les patients âgés de moins de deux ans et ceux qui reçoivent un traitement par SOLIRIS moins de deux semaines après avoir reçu un vaccin antiméningococcique doivent recevoir un traitement au moyen d'antibiotiques prophylactiques appropriés jusqu'à deux semaines après la vaccination. Les vaccins contre les sérogroupes A, C, Y, W135 et B, si possible, sont recommandés pour prévenir les sérotypes méningococciques pathogènes courants.

Les enfants traités par SOLIRIS pourraient présenter un risque accru de contracter des infections graves causées par *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* de type b (Hib). Il faut administrer les vaccins pour la prévention d'infections dues à *Streptococcus pneumoniae* et à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) conformément aux lignes directrices du CCNI. Par ailleurs, des patients immunodéprimés et neutropéniques ont contracté des

infections à *Aspergillus*. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on administre SOLIRIS à des patients atteints d'une infection systémique.

Traitements immunosuppresseurs et anticholinestérasiques

Lors des essais sur la gMG, les patients ont continué leur traitement par immunosuppresseurs et anticholinestérasiques pendant qu'ils recevaient SOLIRIS. L'arrêt des traitements par immunosuppresseurs et anticholinestérasiques pendant le traitement par SOLIRIS pour la gMG n'a pas été évalué lors des études contrôlées par placebo.

Lorsque les traitements immunosuppresseurs ou anticholinestérasiques sont réduits ou interrompus, une surveillance étroite des patients s'impose afin de relever tout signe d'exacerbation de la maladie.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude évaluant la carcinogénèse et la mutagenèse n'a été réalisée. Aucun résultat ne permet de suggérer que la prise de SOLIRIS est associée à la carcinogénèse (consulter la section **Toxicologie**).

Appareil cardiovasculaire

Dans le cadre des essais cliniques sur le SHU atypique, des événements cardiovasculaires graves, comme une hypertension artérielle, une thrombose veineuse et une tachycardie, ont été observés.

Dépendance/tolérance

Aucun résultat ne permet de suggérer que la prise de SOLIRIS est associée à un abus de médicaments ou à une dépendance.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet de SOLIRIS sur la capacité de conduite de véhicules et d'utilisation de machines n'a pas été étudié.

Oreille/nez/gorge

Aucun événement indésirable grave associé à l'appareil oto-rhino-laryngologique n'a été observé.

Système endocrinien/métabolisme

Aucun événement indésirable grave associé au système endocrinien ou au métabolisme n'a été observé.

Appareil digestif

De rares épisodes de douleur abdominale intense ont été signalés.

Appareil génito-urinaire

Des infections à gonocoques disséminées et des infections des voies urinaires graves ont été signalées. Conseiller les patients sur la prévention de la gonorrhée et recommander des évaluations régulières dans les situations à risque.

Sang

L'innocuité et l'efficacité de SOLIRIS n'ont pas été établies chez les patients atteints de troubles hématologiques sous-jacents (p. ex., anémie hémolytique, drépanocytose, thalassémie, porphyrie). Dans le cadre des essais cliniques, l'analyse des antécédents d'insuffisance de la

moelle osseuse a montré que l'éculizumab réduisait de façon efficace la charge de l'hémolyse (mesurée par l'indicateur d'hémolyse qu'est l'aire sous la courbe du taux de LDH) et que le nombre de transfusions requis par les sujets atteints d'HPN et présentant des antécédents d'insuffisance de la moelle osseuse (p. ex., anémie aplastique, myélodysplasies) était réduit.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Aucun dysfonctionnement hépatique grave n'a été signalé à la suite du traitement par SOLIRIS. L'innocuité et l'efficacité de SOLIRIS n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'un trouble hépatique.

Système immunitaire

La formation d'anticorps a été détectée peu fréquemment chez des patients sous SOLIRIS dans l'ensemble des études cliniques. Dans les études sur l'HPN contrôlées par placebo, une faible présence d'anticorps a été rapportée à une fréquence (3,4 %) similaire dans le groupe sous placebo (4,8 %).

Chez les patients atteints du SHU atypique et traités par SOLIRIS, des anticorps dirigés contre SOLIRIS ont été détectés chez 3 patients sur 100 (3 %) au moyen d'une analyse ECL suivant un protocole de liaison. Des valeurs faiblement positives relativement aux anticorps neutralisants ont été relevées chez 1 patient sur 100 (1 %) atteint du SHU atypique.

Lors de l'étude contrôlée par placebo sur la gMG, aucun (0 sur 62) des patients sous SOLIRIS n'a présenté d'anticorps dirigés contre le médicament au cours des 26 semaines de traitement actif.

Aucune corrélation n'a été observée entre la présence d'anticorps et la réponse clinique ou les réactions indésirables.

SOLIRIS bloque la voie terminale du complément; par conséquent, les patients peuvent présenter une sensibilité accrue à *Neisseria meningitidis* (voir la section dans l'encadré Mise en garde : Infections à méningocoques graves ci-dessus).

Infections

Les patients courent un risque accru de contracter des infections graves causées par *Neisseria* ou des bactéries encapsulées. La septicémie à méningocoques est la réaction indésirable la plus grave observée chez les patients traités par SOLIRIS.

Lors d'études cliniques, deux patients atteints d'HPN sur 196 ont contracté des infections à méningocoques graves pendant qu'ils étaient sous SOLIRIS; or, les deux patients avaient été vaccinés. Pendant les études cliniques sur des patients non atteints d'HPN, un patient n'ayant pas été vacciné a contracté une méningite à méningocoques. Par ailleurs, trois patients ont développé une infection à méningocoques parmi les 130 patients vaccinés atteints de SHU atypique recevant un traitement par SOLIRIS.

Aucune infection à méningocoques n'a été rapportée lors des études cliniques sur la gMG qui ont été réalisées.

Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on administre SOLIRIS à des patients atteints d'une infection systémique.

Surveillance et épreuves de laboratoire

HPN

Les patients atteints d'HPN qui reçoivent un traitement par SOLIRIS doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler tout signe d'hémolyse intravasculaire en mesurant le taux de LDH, et devront peut-être suivre un ajustement posologique au schéma recommandé de 14 ± 2 jours au cours de la phase d'entretien (maximum d'une administration tous les 12 jours).

SHU atypique

Les patients atteints du SHU atypique recevant un traitement par SOLIRIS doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler tout signe précoce d'une microangiopathie thrombotique (MAT), comme une baisse de la numération plaquettaire et une hausse des taux sériques de LDH et de créatinine. Un suivi des patients s'impose afin de déceler tout signe de MAT en effectuant une série de numérations plaquettaires, ainsi que des analyses des taux sériques de LDH et de créatinine, durant le traitement par SOLIRIS et pendant au moins 12 semaines après l'arrêt du traitement par SOLIRIS (consulter la section **Surveillance après l'arrêt du traitement**). Il arrive qu'un ajustement posologique au schéma recommandé de 14 ± 2 jours soit nécessaire au cours de la phase d'entretien (maximum d'une administration tous les 12 jours).

gMG

Aucune épreuve de laboratoire n'est offerte pour la surveillance de patients atteints de gMG recevant SOLIRIS.

Système nerveux

Des céphalées intenses et transitoires ont été signalées. Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients sous SOLIRIS étaient les céphalées (survenant le plus souvent à la phase initiale de la médication).

Yeux

Aucun événement indésirable grave associé au système ophtalmologique n'a été observé.

Considérations périopératoires

Aucune donnée concernant la poursuite ou l'arrêt du traitement par SOLIRIS ou encore l'ajustement de la dose n'a été recueillie relativement aux considérations périopératoires.

Psychiatrie

Aucun événement indésirable psychiatrique grave n'a été observé.

Système rénal

L'innocuité et l'efficacité de SOLIRIS n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'un trouble rénal (à l'exception du SHU atypique).

Appareil respiratoire

Aucun événement indésirable grave associé à l'appareil respiratoire n'a été observé.

Sensibilité/résistance

Comme c'est le cas pour toute perfusion d'agents biologiques, il y a un risque de réactions liées à la perfusion et d'anaphylaxie.

(Pour obtenir des renseignements concernant les réactions liées à la perfusion et les réactions allergiques, consulter la section **Généralités : Réactions allergiques ou liées à la perfusion** ci-dessus).

Santé sexuelle

Reproduction

Consulter la section **Femmes enceintes** ci-dessous.

Fertilité

Aucune étude portant spécifiquement sur la fertilité n'a été menée.

Prévention et prise en charge de la thrombose

Dans le cadre des études cliniques menées auprès de patients atteints d'HPN, on a observé un nombre moins élevé d'événements thrombotiques pendant le traitement par SOLIRIS que pendant la même période de temps précédant le traitement (consulter le **Tableau 18** : Événements thromboemboliques). L'effet du retrait du traitement anticoagulant pendant le traitement par SOLIRIS n'a pas été établi. Par conséquent, le traitement par SOLIRIS ne devrait pas modifier la prise en charge par les anticoagulants.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

Les données sur les femmes enceintes traitées par éculizumab lors d'essais cliniques et après la commercialisation comprennent les registres de l'HPN et du SHU atypique et indiquent que l'éculizumab est peu susceptible d'augmenter le risque de malformation congénitale ou de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né dans la population atteinte d'HPN ou de SHU atypique. Les données actuelles ne permettent pas de caractériser adéquatement l'innocuité de l'éculizumab pour les femmes enceintes atteintes de gMG.

L'administration de SOLIRIS serait à considérer durant la grossesse si un besoin clinique a été déterminé.

Pour des grossesses cliniquement reconnues dans l'ensemble de la population, le risque de malformations congénitales majeures est de 2 à 4 % et celui de fausses couches, de 10 à 20 %.

Des données limitées provenant des rapports sur les issues des grossesses dans la base de données sur l'innocuité ont été obtenues. L'analyse de ces données ne révèle aucune différence entre le risque global de malformations congénitales majeures pour l'éculizumab (0,94 pour 100 naissances vivantes) par comparaison avec le taux de malformations congénitales majeures de 2,7 % observé dans la population de référence du MACDP (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program) des États-Unis ou celui de 2 à 3 % observé dans la population de référence du Royaume-Uni. Par ailleurs, le taux de mort fœtale (fausses couches et enfants morts-nés) observé dans la base de données sur l'innocuité est estimé à 16,2 %. Le taux général de fausses couches pour des grossesses cliniquement reconnues dans l'ensemble de la population des États-Unis est de 15 à 20 %.

Le risque initial de malformations congénitales dans la population atteinte d'HPN ou de SHU atypique indiquée n'est pas considéré comme étant différent de celui de l'ensemble de la population. Les taux de fausses couches ou de mortalité rapportés dans les cas d'HPN s'élèvent à 26 % et à 10 %, respectivement. Les limites méthodologiques de cette analyse de données comprennent la consultation du MACDP par rapport aux publications sur l'HPN et le SHU atypique comme groupe de comparaison externe. La population du MACDP ne désigne

aucune maladie particulière; on y trouve les évaluations de femmes et de nourrissons provenant d'une certaine région géographique, et l'issue des grossesses dont les naissances ont eu lieu avant 20 semaines de gestation y est absente.

SOLIRIS n'a fait l'objet d'aucune étude sur la reproduction animale à cause de l'absence d'activité pharmacologique chez les espèces non humaines. Des études sur la toxicologie pour la reproduction ont été menées chez la souris à l'aide de la molécule murine de substitution BB5.1, qui ont évalué l'effet de l'inhibition du C5 sur le système reproducteur. Aucun effet toxique sur la reproduction n'a été relevé lors de ces études.

8.1.2 Allaitement

Les données limitées obtenues donnent à penser que l'éculizumab n'est pas excrété dans le lait maternel chez l'humain.

Les bienfaits de l'allaitement maternel pour le développement et la santé sont à considérer tout comme le besoin clinique d'éculizumab de la mère et tout effet indésirable possible sur le nourrisson relativement à l'éculizumab ou à l'état de santé sous-jacent de la mère.

Les études non cliniques sur la toxicologie de la reproduction menées sur des souris à l'aide de la molécule murine de substitution BB5.1 n'ont pas révélé d'effet indésirable sur les souriceaux imputables à l'allaitement par des femelles traitées.

8.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

Le profil d'innocuité des enfants et des adolescents atteints d'HPN (âgés de 11 ans à moins de 18 ans) inclus dans l'étude pédiatrique sur l'HPN paraissait semblable à celui qui a été observé chez les patients adultes atteints d'HPN. Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les sujets pédiatriques étaient les céphalées.

Quatre essais cliniques visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de SOLIRIS pour le traitement du SHU atypique ont permis de recruter 28 enfants au total (âgés de 2 mois à 17 ans). L'innocuité et l'efficacité de SOLIRIS pour le traitement du SHU atypique semblent similaires chez les enfants et les adultes. Alexion a également mené un examen rétrospectif des dossiers de patients atteints de SHU atypique traités par SOLIRIS en dehors du cadre de l'essai clinique, y compris 19 patients en pédiatrie.

Il faut administrer les vaccins pour la prévention d'infections dues à *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) conformément aux lignes directrices du CCNI (consulter la section **Mises en garde et précautions**).

SOLIRIS n'a pas fait l'objet d'étude sur des enfants atteints de gMG.

8.1.4 Personnes âgées

Quarante-cinq patients âgés de 65 ans ou plus (15 patients atteints d'HPN, quatre patients atteints du SHU atypique et 26 patients atteints de gMG) ont été traités par SOLIRIS. Bien

qu'aucune différence apparente associée à l'âge n'ait été observée dans le cadre de ces études, le nombre de patients âgés de 65 ans et plus n'est pas suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux patients plus jeunes.

Globalement, aucune différence d'innocuité n'a été rapportée chez les personnes âgées (≥ 65 ans) et les personnes plus jeunes (< 65 ans) atteintes de gMG.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés le plus souvent étaient les céphalées (survenant le plus souvent à la phase initiale); parmi les infections à méningocoques, les effets indésirables graves signalés le plus souvent étaient la septicémie à méningocoques.

Les patients atteints d'HPN qui arrêtent leur traitement par SOLIRIS courent un risque accru d'hémolyse grave. Des complications associées à la microangiopathie thrombotique ont été observées après l'arrêt du traitement par SOLIRIS dans le cadre des études cliniques sur le SHU atypique. On doit procéder à un suivi étroit des patients qui arrêtent de recevoir SOLIRIS.

9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

Lors d'un essai multicentrique de phase III (étude C01-004), à double insu et contrôlé par placebo, 87 patients dépendant de transfusions (âgés de 18 ans et plus) et atteints d'HPN ont été randomisés pour recevoir soit SOLIRIS (43) soit le placebo (44). La durée du traitement a été de six mois pour les deux groupes de traitement.

Le **Tableau 5** présente un résumé des événements indésirables associés au médicament qui sont survenus chez au moins deux patients traités par SOLIRIS. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés ont été les céphalées et la fatigue. La plupart des céphalées ont été d'intensité légère, n'ont pas persisté après la phase initiale d'administration de SOLIRIS et ont disparu dans les 24 à 48 heures suivant la perfusion de SOLIRIS.

Tableau 5 : Effets indésirables* signalés chez ≥ 2 patients dans le cadre de l'étude C04-001 sur l'HPN

| | C04-001 | |
|--|---------------------|---------------------|
| | SOLIRIS (N = 43) | Placebo (N = 44) |
| TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX | | |
| NAUSÉES | 2 (4,7 %) | 1 (2,3%) |
| DOULEUR ABDOMINALE | 2 (4,7%) | 1 (2,3%) |
| TROUBLES GÉNÉRAUX | | |
| FATIGUE | 3 (7,0%) | 0 (0,0%) |
| INFECTIONS ET INFESTATIONS | | |
| INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES | 2 (4,7%) | 0 (0,0%) |
| HERPÈS BUCCAL | 2 (4,7%) | 0 (0,0%) |
| SYSTÈME NERVEUX | | |
| MAUX DE TÊTE | 15 (34,9%) | 2 (4,5%) |
| PEAU ET TISSUS SOUS-CUTANÉS | | |
| PEAU SÈCHE | 2 (4,7%) | 0 (0,0%) |

*Événements indésirables associés au médicament qui surviennent à une fréquence plus élevée (chez un patient ou plus) chez les patients traités par SOLIRIS que chez les patients traités par placebo.

Parmi les 193 patients atteints d'HPN et traités par SOLIRIS dans le cadre de l'étude clinique à un seul groupe ou de l'étude de suivi (étude C04-002), les effets indésirables étaient semblables à ceux signalés dans le cadre de l'étude clinique contrôlée par placebo. Des effets indésirables graves sont survenus chez 16 % des patients ayant participé à ces études. Les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés ont été les suivants : infection virale (2 %), céphalée (2 %), anémie (2 %) et pyrexie (2 %).

SHU atypique

L'innocuité du traitement par SOLIRIS chez les patients atteints du SHU atypique a été évaluée dans le cadre de quatre études prospectives à un seul groupe, dont trois incluant des adolescents et des adultes (études C08-002, C08-003 et C10-004) et une incluant des enfants et des adolescents (étude C10-003), ainsi que d'un examen rétrospectif des dossiers (étude C09-001r).

Les données décrites ci-dessous (**Tableau 6**) proviennent de 78 adultes et adolescents atteints de SHU atypique participant aux études C08-002, C08-003 et C10-004. Tous les patients ont reçu la dose recommandée de SOLIRIS, et la durée médiane de l'exposition au médicament était de 67 semaines (intervalle : 2-145 semaines). Les effets indésirables graves (EIG) les plus fréquemment signalés étaient les infections (24 %), l'hypertension (5 %), l'insuffisance rénale chronique (5 %) et l'atteinte rénale (5 %).

Le Tableau 6 présente un résumé de toutes les réactions indésirables au médicament signalées chez au moins 10 % des patients ayant participé aux études C08-002, C08-003 et C10-004 sur le SHU atypique combinées.

Tableau 6 : Incidence par patient des réactions indésirables au médicament survenant chez 10 % ou plus des adultes et adolescents ayant participé aux études C08-002, C08-003 et C10-004 sur le SHU atypique, séparément et au total

| MedDRA ver. 15,1 | Nombre (%) de patients | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| | Étude C08-002 (N = 17) | Étude C08-003 (N = 20) | Étude C10-004 (N = 41) | Total (N = 78) |
| Troubles sanguins et lymphatiques | | | | |
| Leucopénie | 2 (11,8) | 2 (10,0) | 0 (0,0) | 4 (5,1) |
| Lymphopénie | 0 (0,0) | 2 (10,0) | 0 (0,0) | 2 (2,6) |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Nausées | 2 (11,8) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (2,6) |
| Vomissements | 3 (17,6) | 0 (0,0) | 1 (2,4) | 4 (5,1) |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Céphalées | 1 (5,9) | 3 (15,0) | 0 (0,0) | 4 (5,1) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | |
| Toux ^a | 0 (0,0) | 2 (10,0) | 0 (0,0) | 2 (2,6) |
| Troubles vasculaires | | | | |
| Hypertension ^b | 3 (17,6) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (3,8) |

^a Comprend les termes privilégiés « toux » et « toux grasse ».

^b Comprend les termes privilégiés « hypertension artérielle » et « hypertension accélérée »

Dans la compilation des études C08-002A/B, C08-003A/B et C10-004, 60 % des patients (47 sur 78) ont éprouvé un effet indésirable grave (EIG). Les EIG les plus fréquemment signalés étaient les infections (24 %), l'hypertension (5 %), l'insuffisance rénale chronique (5 %) et l'atteinte rénale (5 %).

Myasthénie grave généralisée (gMG)

Lors de l'essai de 26 semaines contrôlé par placebo évaluant l'effet de SOLIRIS dans le traitement de la gMG (étude ECU-MG-301 sur la gMG), 62 patients ont reçu SOLIRIS suivant le schéma posologique recommandé et 63 patients ont reçu le placebo. Les patients étaient âgés de 19 à 79 ans, et 66 % étaient des femmes. **Le Tableau 7** présente les réactions indésirables au médicament les plus courantes lors de l'études ECU-MG-301 sur la gMG, survenues chez ≥ 5 % des patients sous SOLIRIS et à une plus grande fréquence que sous placebo.

Tableau 7 : Réactions indésirables signalées chez au moins 5 % des patients sous SOLIRIS et à une plus grande fréquence que sous placebo lors de l'étude ECU-MG-301

| | SOLIRIS (N = 62) n (%) | Placebo (N = 63) n (%) |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Douleur abdominale | 5 (8) | 3 (5) |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | |
| Œdème périphérique | 5 (8) | 3 (5) |
| Pyrexie | 4 (7) | 2 (3) |
| Infections et infestations | | |
| Infections au virus <i>Herpes simplex</i> | 5 (8) | 1 (2) |
| Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention | | |
| Contusion | 5 (8) | 2 (3) |
| Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs | | |
| Douleur musculosquelettique | 9 (15) | 5 (8) |

Les effets indésirables les plus courants ($\geq 10\%$) survenus sous SOLIRIS lors de la prolongation à long terme de l'étude ECU-MG-301 sur la gMG, l'étude ECU-MG-302, non mentionnés dans le **Tableau 7** sont les céphalées (26 %), la rhinopharyngite (24 %), la diarrhée (15 %), l'arthralgie (12 %), les infections des voies respiratoires supérieures (11 %) et les nausées (10 %).

Études cumulatives

Des données sur l'innocuité à l'appui ont été obtenues dans le cadre de 17 études cliniques auxquelles ont participé 473 patients exposés à l'éculizumab et divisés en trois populations de maladies, soit l'HPN, le SHU atypique et la gMG.

Le Tableau 8 énumère les réactions indésirables observées lors des essais cliniques sur l'éculizumab achevés et en cours, soit les études sur l'HPN, le SHU atypique et la gMG. Les effets indésirables rapportés à l'emploi de l'éculizumab dont la fréquence les a fait qualifier de très courants ($\geq 1/10$), courants ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu courants ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) sont présentés suivant le système organique ou la classification et le terme privilégié. Dans chaque groupement selon la fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 8 : Réactions indésirables rapportées chez 473 patients inclus dans l'ensemble des essais cliniques sur l'éculizumab, y compris sur l'HPN, le SHU atypique et la gMG

| Classification MedDRA par système organique | Très courant (≥ 1/10) | Courant (≥ 1/100 à < 1/10) | Peu courant (≥ 1/1 000 à < 1/100) |
|--|---|---|---|
| Infections et infestations | Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires | Bronchite, grippe, sinusite, infections virales, herpès buccal, pneumonie, cystite, infection des voies respiratoires inférieures, cellulite, infection, mycose, infection gastro-intestinale, infection dentaire, ^a infection à méningocoques, septicémie | Gingivite, choc septique, abcès, infection à <i>Haemophilus</i> , péritonite, gonococcie des voies génito-urinaires, impétigo |
| Tumeur bénigne, maligne et non précisée (y compris kystes et polypes) | | | Mélanome malin, syndromes myélodysplasiques |
| Troubles sanguins et lymphatiques | | Anémie, leucopénie, hémolyse, thrombocytopénie, lymphopénie | Coagulopathie, anomalie du facteur de coagulation, agglutination érythrocytaire |
| Troubles du système immunitaire | | Hypersensibilité | |
| Troubles endocriniens | | | Maladie de Basedow |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Baisse de l'appétit | |
| Troubles psychiatriques | | Insomnie, dépression, anxiété | Troubles du sommeil, rêves anormaux, sautes d'humeur |
| Troubles du système nerveux | Céphalées, étourdissements | Paresthésie, syncope, dysgueusie | Tremblements |
| Troubles oculaires | | Vue trouble | Irritation de la conjonctive |
| Troubles de l'oreille et du labyrinthe | | Vertige, acouphènes | |

| | | | |
|--|---|---|--|
| Troubles cardiaques | | Palpitations | |
| Troubles vasculaires | | Hypertension, hématomе, hypotension | Bouffées de chaleur, hypertension accélérée, phlébopathie |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Toux, douleur oropharyngée | Épistaxis, dyspnée, rhinorrhée, congestion nasale | Irritation de la gorge |
| Troubles digestifs | Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale | Constipation, dyspepsie, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien | Douleur gingivale |
| Troubles hépatobiliaires | | | Ictère |
| Troubles cutanés et sous-cutanés | | Éruption cutanée, prurit, alopecie, peau sèche, érythème, urticaire, dermatite, hyperhidrose, pétéchies | Dépigmentation cutanée |
| Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | Rachialgie, arthralgie, douleur aux extrémités, myalgie | Spasmes musculaires, mal au cou, enflure des articulations, douleur osseuse | Trismus |
| Troubles rénaux et urinaires | | Atteinte rénale, dysurie, hématurie | |
| Troubles de la reproduction et du sein | | | Trouble menstruel, érection pénienne spontanée |
| Organisme entier et réactions au point d'administration | Pyrexie, fatigue | Syndrome pseudogrippal, douleur à la poitrine, asthénie, frissons, malaise thoracique, œdème | Sensation de chaleur, douleur au point de perfusion, extravasation, paresthésie au point de perfusion |
| Épreuves de laboratoire | | | Hausse de l'alanine aminotransférase, hausse de la gamma-glutamyl-transférase, baisse de l'hémoglobinémie, hausse de l'aspartate |

| | | | |
|---|--|------------------------------|---|
| | | | aminotransférase, baisse de l'hématocrite |
| Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention | | Réaction liée à la perfusion | |

*Voir la Section 9.1 Aperçu des réactions indésirables

^a Les infections à méningocoques comprennent les groupes de termes privilégiés suivants : Septicémie à méningocoques, méningite à méningocoques, infection à *Neisseria*

9.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Le **Tableau 8** présente les réactions indésirables peu courantes ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) associées à l'éculizumab.

9.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, biochimie et autres données quantitatives

HPN

Les anomalies de laboratoire de grades CTC 3 et 4 sont présentées sous forme de Tableau pour les patients atteints d'HPN qui présentaient des valeurs initiales normales (**Tableau 9**). Des anomalies de laboratoire ont été observées chez 0 % (créatinine) à 15,6 % (bilirubine directe) des patients traités par SOLIRIS, et à une fréquence semblable ou légèrement inférieure chez les patients traités par placebo.

Tableau 9 : Anomalies de laboratoire de grade CTC 3/4 observées dans le cadre des études cliniques sur SOLIRIS menées auprès de patients atteints d'HPN

| | Pourcentage de patients* | |
|------------------------------------|--------------------------|------------------|
| | SOLIRIS (N = 195) | Placebo (N = 44) |
| Neutropénie | 14,8 | 3,8 |
| Thrombocytopénie | 0,8 | 6,4 |
| Taux élevé d'ALT | 1,1 | 2,5 |
| Taux élevé d'AST | 11,1 | S.O.** |
| Taux élevé de bilirubine directe | 15,6 | 8,3 |
| Taux élevé de bilirubine totale | 3,6 | 0 |
| Taux élevé d'azote uréique sanguin | 5,5 | 0 |
| Taux élevé de créatinine | 0 | 0 |

* Valeurs aggravées en cours d'étude chez les patients présentant des valeurs initiales normales
 Grades CTC : neutropénie (grade 3 $\geq 0,5-1,0 \times 10^9/L$, grade 4 $< 0,5 \times 10^9/L$); thrombocytopénie (grade 3 $\geq 10-50 \times 10^9/L$, grade 4 $< 10 \times 10^9/L$); taux élevé d'AST et d'ALT (grade 3 $> 3-10$ fois la limite supérieure de la normale, grade 4 > 10 fois la limite supérieure de la normale); taux élevé de bilirubine (Grade 3 $> 3-10$ fois la limite supérieure de la normale, grade 4 > 10 fois la limite supérieure de la normale); taux élevé d'azote uréique sanguin; taux élevé de créatinine (grade 3 $> 3-6$ fois la limite supérieure de la normale, grade 4 > 6 fois la limite supérieure de la normale)

** Tous les patients traités par placebo présentaient un taux élevé d'AST de référence.

De faibles concentrations d'anticorps humains anti-humains ont été détectées chez 3 patients sur 140 (2,1 %) atteints d'HPN et traités par SOLIRIS et chez 1 patient sur 44 (2,3 %) atteints

d'HPN et traités par placebo. Ces faibles concentrations d'anticorps sont survenues de façon transitoire et sans corrélation apparente entre la formation des anticorps et soit la réponse clinique (c.-à-d. la réduction de l'hémolyse), soit les événements indésirables associés à SOLIRIS; ces réponses dans le groupe recevant le placebo ont donc été considérées comme de faux positifs.

Dans le cadre de l'essai clinique sur la polyarthrite rhumatoïde comportant SOLIRIS, un patient a présenté une augmentation des concentrations d'anticorps anti-ADN de 1:40 à 1:80, et cela a été considéré comme étant une réaction indésirable au médicament. Neuf patients traités par SOLIRIS et un patient traité par placebo ont présenté des concentrations d'anticorps anti-ADN > 1:80 à la fin de la période de traitement de 26 semaines. L'importance clinique de ces observations est inconnue.

SHU atypique

En général, les événements biochimiques ont été peu fréquents et aucun changement important sur le plan clinique dans les valeurs de laboratoire n'a été signalé.

gMG

En général, il n'y avait aucune différence cliniquement significative entre le groupe sous placebo et celui sous éculizumab pour ce qui est des changements aux paramètres hématologiques ou biochimiques par rapport au départ.

Aucune différence entre les groupes de traitements n'a été observée en ce qui a trait aux paramètres de l'ECG.

9.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)

HPN

Le profil d'innocuité des enfants et des adolescents atteints d'HPN (âgés de 11 ans à moins de 18 ans) inclus dans l'étude pédiatrique sur l'HPN paraissait semblable à celui qui a été observé chez les patients adultes atteints d'HPN. Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les sujets pédiatriques étaient les céphalées.

SHU atypique

L'étude C10-003 sur le SHU atypique comprenait 22 enfants et adolescents, dont 18 enfants âgés de moins de 12 ans. Tous les patients ont reçu la dose recommandée de SOLIRIS. L'exposition médiane a été de 44 semaines (intervalle : 1 dose-87 semaines).

Le Tableau 10 présente un résumé de tous les effets indésirables signalés chez au moins 10 % des patients participant à l'étude C10-003.

Tableau 10 : Incidence par patient des effets indésirables chez 10 % ou plus des sujets de l'étude C10-003

| | 1 mois à < 12 ans (n = 18) | Total (n = 22) |
|------------------------------------|--|---------------------------|
| Troubles oculaires | 3 (17) | 3 (14) |
| Troubles gastro-intestinaux | | |

| | 1 mois à < 12 ans (n = 18) | Total (n = 22) |
|---|--|---------------------------|
| Douleur abdominale | 6 (33) | 7 (32) |
| Diarrhée | 5 (28) | 7 (32) |
| Vomissements | 4 (22) | 6 (27) |
| Dyspepsie | 0 | 3 (14) |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | |
| Pyrexie | 9 (50) | 11 (50) |
| Infections et infestations | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 5 (28) | 7 (32) |
| Rhinopharyngite | 3 (17) | 6 (27) |
| Rhinite | 4 (22) | 4 (18) |
| Infection des voies urinaires | 3 (17) | 4 (18) |
| Infection à la région du cathéter | 3 (17) | 3 (14) |
| Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs | | |
| Spasmes musculaires | 2 (11) | 3 (14) |
| Troubles du système nerveux | | |
| Céphalées | 3 (17) | 4 (18) |
| Troubles rénaux et urinaires | 3 (17) | 4 (18) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Toux | 7 (39) | 8 (36) |
| Douleur oropharyngée | 1 (6) | 3 (14) |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | |
| Éruption cutanée | 4 (22) | 4 (18) |
| Troubles vasculaires | | |
| Hypertension | 4 (22) | 4 (18) |

Dans l'étude C10-003, 59 % des patients (13 sur 22) ont éprouvé un effet indésirable grave (EIG). Les EIG rapportés le plus couramment étaient l'hypertension (9 %), la gastro-entérite virale (9 %), la pyrexie (9 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (9 %). Un sujet a abandonné le traitement par SOLIRIS à cause d'un événement indésirable (agitation intense).

Une analyse des données recueillies de manière rétrospective sur les événements indésirables chez des enfants et des patients adultes inscrits à l'étude C09-001r sur le SHU atypique (N = 30) a révélé un profil d'innocuité semblable à celui qui avait été observé lors des deux études prospectives. L'étude C09-001r sur le SHU atypique incluait 19 patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

En général, l'innocuité de SOLIRIS chez les enfants atteints du SHU atypique qui ont participé à l'étude C09-001r paraissait semblable à celle observée chez les patients adultes. Le **Tableau 11** présente les réactions indésirables au médicament les plus fréquemment signalées

(≥ 15 %) chez les enfants.

Tableau 11 : Réactions indésirables survenues chez au moins 15 % des patients âgés de moins de 18 ans qui ont participé à l'étude C09-001r sur le SHU atypique

| MedDRA ver. 11,0 | Nombre (%) de patients | | | |
|---|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|
| | < 2 ans (n = 5) | 2 à < 12 ans (n = 10) | 12 à < 18 ans (n = 4) | Total (n = 19) |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | | |
| Pyrexie | 4 (80) | 4 (40) | 1 (25) | 9 (47) |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Diarrhée | 1 (20) | 4 (40) | 1 (25) | 6 (32) |
| Vomissements | 2 (40) | 1 (10) | 1 (25) | 4 (21) |
| Infections et infestations | | | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures ^a | 2 (40) | 3 (30) | 1 (25) | 6 (32) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | |
| Toux | 3 (60) | 2 (20) | 0 (0) | 5 (26) |
| congestion nasale | 2 (40) | 2 (20) | 0 (0) | 4 (21) |
| Troubles cardiaques | | | | |
| Tachycardie | 2 (40) | 2 (20) | 0 (0) | 4 (21) |

^a Comprend les termes privilégiés « infection des voies respiratoires supérieures » et « rhinopharyngite »

Un patient a cessé de recevoir le traitement en raison d'événements indésirables graves, à savoir une aggravation persistante de la fonction rénale, de la fièvre, une augmentation du taux de créatinine et une pancytopenie, considérés comme étant non reliés à l'administration de SOLIRIS. Un patient dont le lupus érythémateux disséminé a été diagnostiqué à tort comme étant un SHU atypique a cessé de recevoir le traitement par SOLIRIS (consulter la section **Surveillance de la manifestation de maladies après l'arrêt du traitement par SOLIRIS ou une dose oubliée**).

gMG

SOLIRIS n'a pas fait l'objet d'étude sur des enfants atteints de gMG.

9.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

En général, les données d'innocuité issues des rapports émis après la mise en marché du produit pour l'HPN et le SHU atypique correspondent au profil d'innocuité connu observé dans le cadre des études cliniques. Des cas d'infections à méningocoques graves ou mortelles ont été signalés.

L'expérience auprès de patients atteints de gMG est limitée, mais les données des essais cliniques n'ont révélé aucune différence dans le profil d'innocuité de SOLIRIS d'une indication à l'autre.

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Aperçu

Les interactions médicamenteuses avec SOLIRIS n'ont pas fait l'objet d'études.

10.2 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

10.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

10.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

10.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

10.6 Interactions médicament-style de vie

On ne connaît aucune interaction médicament-mode de vie à l'heure actuelle.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

L'éculizumab est l'ingrédient actif de SOLIRIS, un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à la protéine C5 du complément avec une forte affinité, ce qui inhibe le clivage de C5a en C5b et empêche la formation du complexe terminal du complément C5b-9 et de C5a libre.

SOLIRIS inhibe l'hémolyse intravasculaire induite par la voie terminale du complément chez les patients atteints d'HPN et la microangiopathie thrombotique (MAT) médiée par le complément dans les cas de SHU atypique. Dans les cas de gMG, le mode d'action de SOLIRIS est inconnu. On suppose qu'il inhibe l'accumulation du complexe C5b-9 médiée par la voie terminale du complément à la jonction neuromusculaire.

11.2 Pharmacodynamique

L'activité pharmacodynamique évaluée par des concentrations de C5 libre < 0,5 µg/mL est en corrélation avec un blocage quasi complet de l'activité du complément terminal dans les cas d'HPN, de SHU atypique, et de gMG.

11.3 Pharmacocinétique

Après l'administration intraveineuse de doses d'entretien de 900 mg toutes les 2 semaines à des patients atteints d'HPN, la concentration sérique d'éculizumab maximale moyenne (C_{max}) observée ± écart type après 26 semaines était de 194 ± 76 µg/mL et la concentration minimale (C_{min}) était de 97 ± 60 µg/mL. Après l'administration intraveineuse de doses d'entretien de 1200 mg toutes les 2 semaines à des patients atteints de SHU atypique, la C_{min} moyenne observée ± écart type après 26 semaines était de 242 ± 101 µg/mL.

Après l'administration intraveineuse de doses d'entretien de 1200 mg toutes les 2 semaines à des patients atteints de gMG, la C_{max} moyenne observée ± écart type après 26 semaines était de 783 ± 288 µg/mL et la C_{min} était de 341 ± 172 µg/mL.

L'état d'équilibre était atteint après 4 semaines sous éculizumab, pour un rapport d'accumulation d'environ du double dans toutes les indications à l'étude. Les analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que l'éculizumab suivait une pharmacocinétique linéaire en fonction de la dose et indépendante du temps pour les doses de 600 mg à 1200 mg, alors que la variabilité interindividuelle était de 21 % à 38 %.

Absorption : SOLIRIS est administré par voie intraveineuse; par conséquent, on suppose que la biodisponibilité de l'éculizumab est de 100 % en raison de l'absorption immédiate dans l'espace vasculaire.

Distribution : SOLIRIS est un anticorps humanisé; par conséquent, il devrait être distribué de façon semblable aux anticorps humains naturels et demeurer principalement dans l'espace vasculaire. Le volume de distribution de l'éculizumab pour un patient typique de 70 kg était de 5 à 8 L.

Métabolisme : L'éculizumab est uniquement composé d'acides aminés naturels et on ne lui connaît aucun métabolite actif. Le catabolisme des anticorps humains se fait principalement par les enzymes lysosomales, qui les dégradent en petits peptides et en acides aminés.

Élimination : La demi-vie de l'éculizumab dure 11,3 ± 3,4 jours.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de SOLIRIS a été étudiée chez des patients de différents âges atteints du SHU atypique et présentant divers degrés d'insuffisance rénale. On n'a observé aucune différence dans les paramètres pharmacocinétiques chez ces sous-populations de patients atteints du SHU atypique.

Interactions médicamenteuses

Le traitement intraveineux par immunoglobulines humaines (IgIV) risque d'interférer avec le mécanisme de recyclage d'anticorps monoclonaux tels que l'éculizumab par le récepteur Fc des endosomes néonataux (FcRn), ce qui réduirait les concentrations sériques d'éculizumab. Les interactions avec l'éculizumab n'ont pas fait l'objet d'études chez des patients sous IgIV.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les flacons de SOLIRIS doivent être conservés dans leur boîte originale jusqu'au moment de l'utilisation, au réfrigérateur à une température variant entre 2 et 8 °C et à l'abri de la lumière. Les flacons de SOLIRIS peuvent être conservés dans leur boîte originale à la température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C) pendant une seule période pouvant aller jusqu'à trois jours. N'utilisez pas le produit après la date de péremption indiquée sur la boîte. Consulter la section **Posologie et administration**, sous la rubrique **Reconstitution** pour obtenir des renseignements sur la stabilité et l'entreposage des solutions de SOLIRIS diluées.

13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

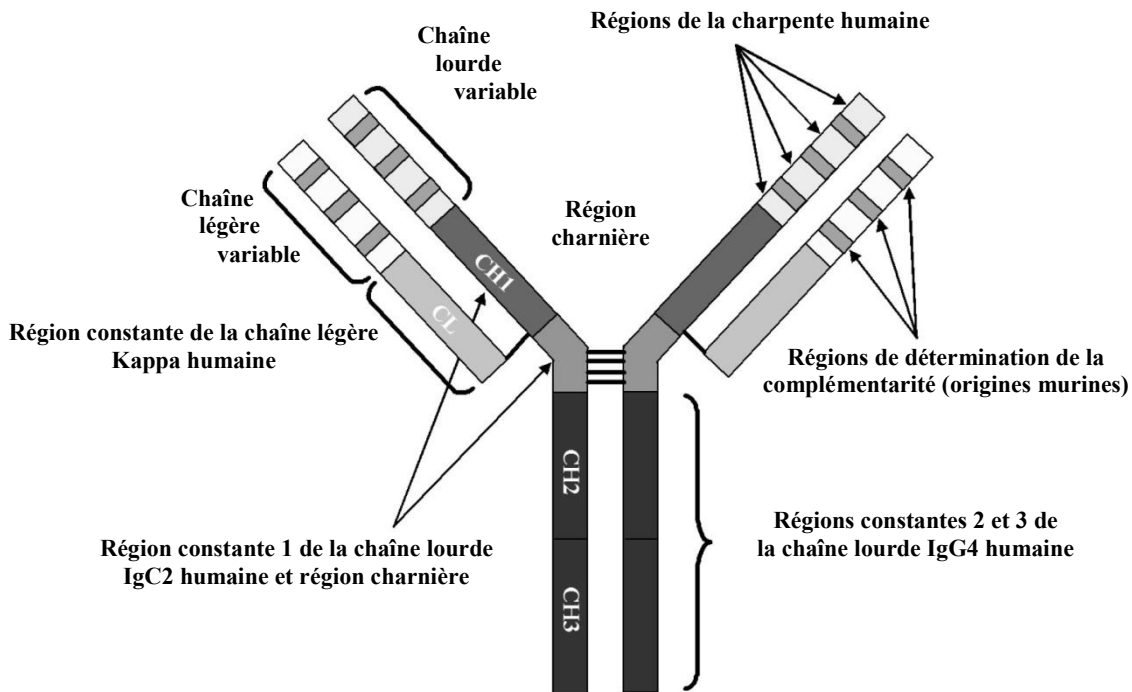
14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : éculizumab

Masse moléculaire : Environ 148 kDa

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Caractéristiques du produit

SOLIRIS est une préparation à base d'éculizumab, un anticorps monoclonal IgG2/4k recombinant humanisé qui se lie à la protéine C5 du complément humain et inhibe l'activation de la voie terminale du complément. L'éculizumab contient des régions constantes humaines et des régions de détermination de la complémentarité murines greffées aux régions variables des chaînes lourdes et légères de la charpente humaine. L'éculizumab se compose de deux chaînes lourdes de 448 acides aminés et de deux chaînes légères de 214 acides aminés, et possède un poids moléculaire d'environ 148 kDa.

L'éculizumab est produit dans un système d'expression de myélome murin (lignée cellulaire NS0) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions.

Inactivation des virus

Le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse en vrac comprend également des étapes spécifiques d'inactivation et d'élimination virales.

15 ESSAIS CLINIQUES

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

Conception des essais et aspects démographiques des études

L'innocuité et l'efficacité de SOLIRIS chez des patients atteints d'HPN et manifestant de l'hémolyse ont été évaluées lors d'une étude de 26 semaines à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (C04-001) et d'une étude de 52 semaines à un seul groupe (C04-002). Les patients ont reçu un vaccin antiméningococcique avant de recevoir SOLIRIS.

Tableau 12 - Résumé des données démographiques sur les patients lors des essais cliniques sur l'HPN

| Numéro d'étude | Plan | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets (n) | Moyenne d'âge (intervalle) | Sexe n (%) |
|----------------|---|--|----------------------|--|--|
| C04-001 | Répartition aléatoire, double insu, avec groupe témoin sous placebo, multicentrique | Posologie : 600 mg tous les 7 ± 2 jours pendant 4 semaines, puis 900 mg après 7 ± 2 jours, ensuite 900 mg tous les 14 ± 2 jours jusqu'à la fin de l'étude Voie d'administration : perfusion intraveineuse durant 25-45 minutes Durée : 26 semaines | <u>Placebo</u> 44 | <u>Placebo</u> 38,4 ans (18,0;78,0) | <u>Placebo</u> Féminin 29 (65,9) |
| | | | <u>Soliris</u> 43 | <u>Soliris</u> 42,1 ans (20,0; 85,0) | <u>Soliris</u> Féminin 23 (53,5) |
| C04-002 | À un seul groupe, sans comparaison, multicentrique | Posologie : 600 mg tous les 7 ± 2 jours pendant 4 semaines, puis 900 mg après 7 ± 2 jours, ensuite 900 mg tous les 14 ± 2 jours jusqu'à la fin de l'étude Voie d'administration : perfusion intraveineuse durant 25-45 minutes Durée : 52 semaines | <u>Soliris</u> 97 | 41,1 ans (18,0; 78,0) | Féminin 49 ans (50,5) |

Dans le cadre de l'étude C04-001 sur l'HPN, les patients atteints d'HPN qui avaient reçu au moins quatre transfusions au cours des 12 derniers mois, et qui présentaient au moins 10 % de cellules HPN comme confirmé par cytométrie en flux ainsi que des numérations plaquettaires d'au moins 100 000/ μ L, ont été soumis à une répartition aléatoire pour recevoir SOLIRIS (n = 43) ou le placebo (n = 44). Avant la répartition aléatoire, tous les patients se sont prêtés à une période d'observation initiale pour confirmer le besoin de transfusions de globules rouges et déterminer la concentration en hémoglobine (la « valeur de consigne ») dans le but de définir les résultats liés aux transfusions et à la stabilisation de l'hémoglobine pour chaque patient. La valeur de consigne pour l'hémoglobine était inférieure ou égale à 9 g/dL chez les patients présentant des symptômes, et inférieure ou égale à 7 g/dL chez les patients qui ne présentaient pas de symptômes. Les principaux paramètres d'efficacité étaient la stabilisation de

l'hémoglobine (les patients ayant maintenu une concentration en hémoglobine supérieure à la valeur de consigne pour l'hémoglobine et évité toute transfusion sanguine de globules rouges pendant toute la période de 26 semaines) et le besoin de transfusions sanguines. La fatigue et la qualité de vie liée à la santé étaient des paramètres secondaires pertinents. L'évaluation de l'hémolyse a principalement été effectuée par la mesure des taux sériques de LDH, et celle de la proportion de globules rouges HPN par cytométrie en flux. Les patients qui recevaient des anticoagulants et des corticostéroïdes à action générale au début de l'étude ont continué à prendre ces médicaments. Les caractéristiques de départ importantes étaient à l'équilibre (consulter le **Tableau 13**).

Dans le cadre d'une non contrôlée, l'étude C04-002, les patients atteints d'HPN qui avaient reçu au moins une transfusion sanguine au cours des 24 derniers mois et qui présentaient au moins 30 000 plaquettes/ μ L ont reçu SOLIRIS pendant une période de 52 semaines. Les médicaments concomitants comprenaient des agents antithrombotiques chez 63 % des patients et des corticostéroïdes à action générale chez 40 % des patients. Les caractéristiques de départ sont présentées au **Tableau 13**.

Tableau 13 : Résumé des données démographiques sur les patients lors des études C04-001 et C04-002

| Paramètre | C04-001 | | C04-002 |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | Placebo N = 44 | SOLIRIS N = 43 | SOLIRIS N = 97 |
| Antécédents d'anémie aplastique ou de SMD ^a (%) | 12 (27,3) | 8 (18,7) | 29 (29,9) |
| Anticoagulants concomitants (%) | 20 (45,5) | 24 (55,8) | 59 (61) |
| Traitements par stéroïdes ou immunodépresseurs concomitants (%) | 16 (36,4) | 14 (32,6) | 46 (47,4) |
| Arrêt du traitement | 10 | 2 | 1 |
| Transfusion d'un concentré de globules rouges au cours des 12 derniers mois (médiane) (Q1,Q3) (intervalle) | 17,0 (13,5; 25,0) (7,0; 44,0) | 18,0 (12,0; 24,0) (7,0; 36,0) | 8,0 (4,0; 24,0) (0,0, 66,0) |
| Taux moyen d'hémoglobine (g/dL) au point de consigne (écart type) (intervalle) | 7,7 (0,75) (6,2; 9,0) | 7,8 (0,79) (6,1; 8,8) | Absent |
| Taux de LDH avant le traitement (médiane, U/L) (intervalle) | 2 234,5 (636,0; 5 530,0) | 2 032,0 (499,0; 5 962,0) | 2 051,0 (537,0; 5 245,0) |
| Hémoglobine libre au début de l'étude (médiane, mg/dL) (intervalle) | 46,2 (11,2; 502,0) | 40,5 (7,5; 764,0) | 34,9 (2,0; 317,5) |

^aSMD = syndrome myélodysplasique

Résultats des études

Études C04-001 et C04-002 – résultats relatifs à l'efficacité

Dans le cadre de l'étude C04-001, les patients traités par SOLIRIS ont présenté une diminution significative de l'hémolyse ($p < 0,001$) entraînant une amélioration de l'anémie, comme l'indique l'augmentation du pourcentage de patients présentant une stabilisation de l'hémoglobine et une diminution de la médiane des transfusions sanguines de globules rouges par rapport aux

patients traités par placebo (consulter le **Tableau 14**). Ces effets ont été observés chez des patients de chacune des trois strates de transfusion de globules rouges antérieures à l'étude (4 à 14 unités; 15 à 25 unités; > 25 unités); toutefois, la stabilisation de l'hémoglobine n'a pas été statistiquement significative chez les patients ayant préalablement reçu > 25 unités, et la prudence est de mise lors de l'interprétation des résultats puisque le nombre de patients dans chaque strate est limité (consulter le **Tableau 15**). Les patients ont signalé une fatigue moindre et une amélioration de la qualité de vie liée à la santé. Étant donné la taille de l'échantillon et la durée de l'étude, les effets de SOLIRIS sur les événements thrombotiques n'ont pu être déterminés.

Dans le cadre de l'étude C04-002, 96 des 97 patients inscrits à l'étude ont terminé l'étude (un patient est décédé à la suite d'un événement thrombotique). Le traitement a permis d'atteindre une diminution de l'hémolyse intravasculaire, comme l'indique la mesure du taux sérique médian de LDH (consulter le **Tableau 16**).

Tableau 14 : Résultats sur l'efficacité de l'étude C04-001 sur l'HPN

| | Étude C04-001 sur l'HPN | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| | Placebo N = 44 | SOLIRIS N = 43 | Valeur <i>p</i> |
| Pourcentage de patients présentant une stabilisation du taux d'hémoglobine à la fin de l'étude | 0 | 49 | < 0,001 ^a |
| Médiane du concentré de globules rouges transfusé durant le traitement (intervalle) | 10 (2,0; 21,0) | 0 (0,0; 16,0) | < 0,001 ^b |
| Transfusions évitées pendant le traitement (%) | 0 | 51 | < 0,001 ^a |
| Taux médian de LDH à la fin de l'étude (U/L) (intervalle) | 2 167 (1 183; 5 643) | 239 (142; 2 984) | < 0,001 ^b |
| Médiane de l'ASC du taux de LDH à la fin de l'étude (U/L x jour) (intervalle) ^c | 411 822 (161 414; 86 544) | 58 587 (32 417; 792 006) | < 0,001 ^b |
| Médiane du taux d'hémoglobine libre à la fin de l'étude (mg/dL) (intervalle) | 62 (0,7 ; 386) | 5 (2,9; 194) | < 0,001 ^b |
| FACIT-Fatigue (taille de l'effet) ^d | | 1,13 | < 0,001 ^e |

^aValeur *p* calculée à l'aide de la méthode exacte de Fisher

^bValeur *p* calculée à l'aide du test de Wilcoxon

^cASC de taux de LDH : Pour l'étude C04-001 sur l'HPN, l'aire sous la courbe du taux de LDH a été calculée par la méthode du trapèze à partir des valeurs réelles de LDH

^dTaille de l'effet FACIT : Pour l'étude C04-001 sur l'HPN, la taille de l'effet se fonde sur la différence entre le groupe traité par l'éculizumab et le groupe traité par un placebo

^eValeur *p* calculée à l'aide du test t bilatéral

Tableau 15: Résultats sur l'efficacité de l'étude C04-001 sur l'HPN par strate de transfusion

| Mesure du résultat | Strate de transfusion ^a | Placebo (n) | SOLIRIS (n) | Valeur <i>p</i> |
|---|------------------------------------|-------------|-------------|----------------------|
| Pourcentage de patients présentant une stabilisation du | Total | 0 (44) | 49 (43) | < 0,001 ^b |
| | 4 à 14 unités | 0 (15) | 80 (15) | < 0,001 ^b |

| Mesure du résultat | Strate de transfusion ^a | Placebo (n) | SOLIRIS (n) | Valeur p |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| taux d'hémoglobine à la fin de l'étude (n) | 15 à 25 unités | 0 (18) | 29 (17) | 0,02 |
| | > 25 unités | 0 (11) | 36 (11) | ns |
| Médiane du concentré de globules rouges transfusé durant le traitement (n) (intervalle) | Total | 10 (44) (2,0; 21,0) | 0 (43) (0,0; 16,0) | < 0,001 ^c |
| | 4 à 14 unités | 6 (15) (2,0; 2,00) | 0 (15) (0,0; 4,0) | < 0,001 ^c |
| | 15 à 25 unités | 10 (18) (2,0, 21,0) | 2 (17) (0,0, 15,0) | < 0,001 ^c |
| | > 25 unités | 18 (11) (10,0; 20,0) | 3 (11) (0,0; 16,0) | < 0,001 ^c |
| Transfusions évitées pendant le traitement (%) (n) | Total | 0 (44) | 51 (43) | < 0,001 ^b |
| | 4 à 14 unités | 0 (15) | 80 (15) | < 0,001 ^b |
| | 15 à 25 unités | 0 (18) | 35 (17) | 0,008 |
| | > 25 unités | 0 (11) | 36 (11) | ns |
| Médiane de l'ASC du taux de LDH à la fin de l'étude (U/L x jour) (n) (intervalle) | Total | 411 822 (44) (161 414; 886 544) | 58 587 (43) (32 417; 792 006) | < 0,001 ^c |
| | 4 à 14 unités | 398 573 (15) (230 352; 697 638) | 53 610 (15) (38341 792006) | < 0,001 ^c |
| | 15 à 25 unités | 420 338 (18) (161 414, 886 544) | 56 127 (17) (32 417, 90 115) | < 0,001 ^c |
| | > 25 unités | 441 880 (11) (234 605; 711 934) | 67 181 (11) (33 231; 242 072) | < 0,001 ^c |

^aStrates de transfusion fondées sur les données de transfusion des 12 mois précédant la phase de sélection de l'étude

^bValeur p calculée à l'aide de la méthode exacte de Fisher; ns = non significatif ($p > 0,05$)

^cValeur p calculée à l'aide du test de Wilcoxon

Tableau 16 : Résultats de l'étude C04-002 sur l'HPN - efficacité

| | Étude C04-002 sur l'HPN ^a | |
|--|--------------------------------------|----------------------|
| | SOLIRIS (N = 97) | Valeur p |
| Taux médian de LDH à la fin de l'étude (U/L) (intervalle) | 269 (106; 2 117) | < 0,001 ^b |
| Médiane de l'ASC du taux de LDH à la fin de l'étude (U/L x jour) (intervalle) ^c | -632 264 (-178 8824; -74 498) | < 0,001 ^b |
| Médiane du taux d'hémoglobine libre à la fin de l'étude (mg/dL) (intervalle) | 5 (1,1; 85) | < 0,001 ^b |
| FACIT-Fatigue (taille de l'effet) ^d | 1,01 | < 0,001 ^e |

^aLes résultats issus de l'étude C04-002 sur l'HPN se fondent sur les comparaisons antérieures au traitement par rapport aux comparaisons ultérieures au traitement.

^bValeur p calculée à l'aide du test de Wilcoxon pour observations appariées

^cASC de taux de LDH : Pour l'étude C04-001 sur l'HPN, l'aire sous la courbe du taux de LDH a été calculée par la méthode du trapèze à partir des valeurs réelles de LDH

^dTaille de l'effet FACIT : Pour l'étude C04-002 sur l'HPN, la taille de l'effet se fonde sur la variation par rapport aux valeurs initiales.

^eValeur *p* calculée à l'aide du test *t* bilatéral

Des 195 patients ayant participé à l'origine aux études C04-001 et C04-002 sur l'HPN et aux autres études initiales, les patients atteints d'HPN et traités par SOLIRIS ont été inscrits à une étude de prolongation à long terme (étude de prolongation sur l'HPN). Chez tous les patients, on a observé une réduction de l'hémolyse intravasculaire sur une période totale d'exposition à SOLIRIS allant de 10 à 54 mois. On a observé un nombre moins élevé d'événements thrombotiques pendant le traitement par SOLIRIS que pendant la même période de temps précédant le traitement (consulter le **Tableau 17**). La plupart des patients ont toutefois reçu des anticoagulants concomitants; l'effet du retrait des anticoagulants pendant le traitement par l'éculizumab n'a pas fait l'objet d'études (consulter la section **Mises en garde et précautions**).

Tableau 17 : Événements thromboemboliques chez les patients survenus pendant la période de traitement par SOLIRIS par rapport aux événements thromboemboliques survenus pendant la même période de temps précédant le traitement par SOLIRIS

| | Étude de prolongation sur l'HPN (Toutes études combinées) |
|---|--|
| Période précédant le traitement | |
| Patients (n) | 195 |
| Événements thromboemboliques (n) | 39 |
| Années-patients (n) | 272,1 |
| Taux d'événements thromboemboliques (n par 100 années-patients) | 14,33 |
| Traitement par SOLIRIS | |
| Patients (n) | 195 |
| Événements thromboemboliques (n) | 3 |
| Années-patients (n) | 281,0 |
| Taux d'événements thromboemboliques (n par 100 années-patients) | 1,07 (<i>p</i> < 0,001) ^a |

^aValeur *p* calculée à l'aide du test de Wilcoxon pour observations appariées (non paramétrique)

Syndrome hémolytique urémique (SHU) atypique

Conception des essais et aspects démographiques des études

Quatre études prospectives à un seul groupe (études sur le SHU atypique C08-002, C08-003, C10-004 et C10-003) et une étude rétrospective à un seul groupe (C09-001r) ont permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de SOLIRIS pour le traitement du SHU atypique. Les patients atteints du SHU atypique ont reçu un vaccin antiméningococcique avant de recevoir SOLIRIS ou ont reçu un traitement prophylactique par antibiotiques pendant deux semaines tout au plus après la vaccination. L'étude C09-001r consistait en un examen rétrospectif des dossiers.

Tableau 18 - Résumé des données démographiques sur les patients lors des essais cliniques sur le SHU atypique

| Numéro d'étude | Plan | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets (n) | Âge médian (intervalle) | Sexe n (%) |
|---|---|--|-------------------|---------------------------------|--------------------|
| C08-002 (SHU atypique résistant à la plasma-thérapie*) | Phase II, mode ouvert, à un seul groupe, multicentrique | Posologie : 900 mg tous les 7 ± 2 jours pendant 4 semaines, puis 1200 mg après 7 ± 2 jours, ensuite 1200 mg tous les 14 ± 2 jours Voie d'administration : perfusion intraveineuse Durée : Minimum : 26 semaines Médiane : 100 semaines Intervalle : 2-145 semaines | 17 | 28 ans (17-68 ans) | Féminin 12 (71) |
| C08-003 (SHU atypique répondant à la plasma-thérapie*) | Phase II, mode ouvert, à un seul groupe, multicentrique, avec comparaison | Posologie : 900 mg tous les 7 ± 2 jours pendant 4 semaines, puis 1200 mg après 7 ± 2 jours, ensuite 1200 mg tous les 14 ± 2 jours Voie d'administration : perfusion intraveineuse Durée : Minimum : 26 semaines Médiane : 114 semaines Intervalle : 26-129 semaines | 20 | 28 ans (13-63 ans) | Féminin 12 (60) |
| C10-004 (Adultes atteints de SHU atypique) | Mode ouvert, à un seul groupe, multicentrique | Posologie : 900 mg tous les 7 ± 2 jours pendant 4 semaines, puis 1200 mg après 7 ± 2 jours, ensuite 1200 mg tous les 14 ± 2 jours Voie d'administration : perfusion intraveineuse Durée : Minimum : 26 semaines Médiane : 50 semaines environ Intervalle : 13-86 semaines | 41 | Médiane : 35 ans (18-80 ans) | Féminin 28 (68) |

| Numéro d'étude | Plan | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets (n) | Âge médian (intervalle) | Sexe n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|------------|-------------------------|--------------|------|-----------------|--|-----------|-----------------|--|-----------|-----------------|--|-----------|-----------------|--|----------|-----------------|--|----|---|--------------------|
| C10-003 (Enfants et adolescents atteints de SHU atypique) | Mode ouvert, à un seul groupe, multicentrique | <table border="1" data-bbox="527 304 881 1239"> <thead> <tr> <th data-bbox="527 304 620 388">Poids (kg)</th> <th data-bbox="628 304 755 388">Induction mg/sem.</th> <th data-bbox="763 304 881 388">Entretien mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="527 394 620 556">≥ 40</td> <td data-bbox="628 394 755 556">900 pour 4 sem.</td> <td data-bbox="763 394 881 556">1200 à 5 sem.; Puis : 1200 aux 2 sem.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="527 562 620 724">30 - < 40</td> <td data-bbox="628 562 755 724">600 pour 2 sem.</td> <td data-bbox="763 562 881 724">900 à 3 sem.; Puis : 900 aux 2 sem.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="527 730 620 892">20 - < 30</td> <td data-bbox="628 730 755 892">600 pour 2 sem.</td> <td data-bbox="763 730 881 892">600 à 3 sem.; Puis : 600 aux 2 sem.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="527 898 620 1060">10 - < 20</td> <td data-bbox="628 898 755 1060">600 pour 1 sem.</td> <td data-bbox="763 898 881 1060">300 à 2 sem.; Puis : 300 aux 2 sem.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="527 1066 620 1239">5 - < 10</td> <td data-bbox="628 1066 755 1239">300 pour 1 sem.</td> <td data-bbox="763 1066 881 1239">300 à 2 sem.; Puis : 300 aux 3 sem.</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="527 1249 881 1533"> Voie d'administration : perfusion intraveineuse Durée : Minimum : 26 semaines Médiane : 44 semaines environ Intervalle : 1 dose à 88 semaines </p> | Poids (kg) | Induction mg/sem. | Entretien mg | ≥ 40 | 900 pour 4 sem. | 1200 à 5 sem.; Puis : 1200 aux 2 sem. | 30 - < 40 | 600 pour 2 sem. | 900 à 3 sem.; Puis : 900 aux 2 sem. | 20 - < 30 | 600 pour 2 sem. | 600 à 3 sem.; Puis : 600 aux 2 sem. | 10 - < 20 | 600 pour 1 sem. | 300 à 2 sem.; Puis : 300 aux 2 sem. | 5 - < 10 | 300 pour 1 sem. | 300 à 2 sem.; Puis : 300 aux 3 sem. | 22 | Médiane : 6,5 ans (5 mois à 17 ans) | Féminin 10 (46) |
| Poids (kg) | Induction mg/sem. | Entretien mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 40 | 900 pour 4 sem. | 1200 à 5 sem.; Puis : 1200 aux 2 sem. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 - < 40 | 600 pour 2 sem. | 900 à 3 sem.; Puis : 900 aux 2 sem. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 - < 30 | 600 pour 2 sem. | 600 à 3 sem.; Puis : 600 aux 2 sem. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 - < 20 | 600 pour 1 sem. | 300 à 2 sem.; Puis : 300 aux 2 sem. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 - < 10 | 300 pour 1 sem. | 300 à 2 sem.; Puis : 300 aux 3 sem. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Numéro d'étude | Plan | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets (n) | Âge médian (intervalle) | Sexe n (%) |
|----------------|---------------------------------------|---|------------|---|--------------------|
| C09-001r | Rétrospective par examen des dossiers | Posologie : Doses de 300, 600, 900 et 1200 mg. Il arrive que la dose administrée ne corresponde pas aux recommandations, car le traitement était en dehors du cadre d'un essai clinique. Voie d'administration : perfusion intraveineuse Durée : Médiane : 27,5 semaines Intervalle : 1-94 semaines | 30 | 12 ans (2 mois-51 ans) Nombre de patients par tranche d'âge : 0 à < 2 ans : 5 ≥ 2 ans à < 12 ans : 10 ≥ 12 ans à < 18 ans : 4 ≥ 18 ans : 11 | Féminin 16 (53) |

* Plasmathérapie = plasmaphérèse ou perfusion de plasma

SHU atypique résistant à la plasmathérapie (étude C08-002)

Cela correspond aux patients inscrits à l'étude C08-002 qui ont présenté des signes de microangiopathie thrombotique (MAT) malgré l'administration d'au moins quatre traitements de plasmathérapie au cours de la semaine précédant la sélection. Un patient n'a reçu aucune plasmathérapie pendant la semaine précédant la sélection en raison d'une intolérance à de tels traitements. Afin d'être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter une numération plaquettaire $\leq 150 \times 10^9/L$, des signes d'hémolyse, comme une hausse de la LDH sérique, et un taux sérique de créatinine au-dessus de la limite supérieure de la normale, sans nécessiter de dialyse chronique. L'âge médian des patients était de 28 ans (intervalle : de 17 à 68 ans). Les patients inscrits à l'étude C08-002 devaient présenter un taux d'activité d'ADAMTS-13 supérieur à 5 %; les valeurs observées lors de l'étude étaient de l'ordre de 70 à 121 %. Soixante-seize pour cent (76 %) des patients présentaient une mutation identifiée du facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps dirigés contre celui-ci. Le **Tableau 19** présente un résumé des caractéristiques cliniques et liées à la maladie, importantes au début de l'étude pour les patients inscrits à l'étude C08-002.

Tableau 19 : Caractéristiques initiales des patients inscrits à l'étude C08-002

| Paramètre | Étude C08-002 N = 17 |
|--|-------------------------|
| Mois écoulés entre le diagnostic de SHU atypique et la sélection, médiane (min., max.) | 10 (0,26; 236) |
| Mois écoulés entre la manifestation clinique de MAT actuelle et la sélection, médiane (intervalle) | < 1 (< 1, 4) |
| Numération plaquettaire initiale ($\times 10^9/L$), médiane (intervalle) | 118 (62; 161) |
| Taux de LDH initial (U/L), médiane (intervalle) | 269 (134; 634) |

Les patients de l'étude C08-002 ont reçu SOLIRIS durant 26 semaines au minimum. La durée médiane sous SOLIRIS était d'environ 100 semaines (intervalle : de 2 à 145 semaines), tandis que le paramètre principal était les variations de la numération plaquettaire par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 26.

SHU atypique répondant à la plasmathérapie (étude C08-003)

L'étude C08-003 a permis de recruter des patients recevant des plasmaphèreses ou perfusions de plasma de longue date et ne présentant généralement pas de signes hématologiques de microangiopathie thrombotique (MAT) active. Tous les patients avaient reçu une telle plasmathérapie au moins une fois toutes les deux semaines, mais pas plus de trois fois par semaine, pendant au moins huit semaines avant de recevoir la première dose de SOLIRIS. Les patients sous dialyse chronique ont été admis dans l'étude C08-003. Les patients inscrits à l'étude C08-003 devaient présenter un taux d'activité d'ADAMTS13 supérieur à 5 %; les valeurs observées lors de l'étude étaient de l'ordre de 37 à 118 %. Soixante-dix pour cent (70 %) des patients présentaient une mutation identifiée du facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps dirigés contre celui-ci. Le **Tableau 20** présente un résumé des caractéristiques cliniques et liées à la maladie, importantes au début de l'étude pour les patients inscrits à l'étude C08-003.

Tableau 20 : Caractéristiques initiales des patients inscrits à l'étude C08-003

| Paramètre | Étude C08-003 N = 20 |
|--|---------------------------------|
| Mois écoulés entre le diagnostic de SHU atypique et la sélection, médiane (min., max.) | 48 (0,66; 286) |
| Mois écoulés entre la manifestation clinique de MAT actuelle et la sélection, médiane (intervalle) | 9 (1; 45) |
| Numération plaquettaire initiale ($\times 10^9/L$), médiane (intervalle) | 218 (105; 421) |
| Taux de LDH initial (U/L), médiane (intervalle) | 200 (151; 391) |

Les patients de l'étude C08-003 ont reçu SOLIRIS durant 26 semaines au minimum. Le paramètre principal était l'état sans événements de MAT, défini comme suit : aucune diminution de la numération plaquettaire > 25 % ET sans plasmathérapie ET aucune nouvelle dialyse pendant 12 semaines consécutives en cours d'étude. La durée médiane sous SOLIRIS était d'environ 114 semaines (intervalle : de 26 à 129 semaines) lors de l'étude C08-003.

Patients adultes atteints de SHU atypique (étude C10-004)

Des patients présentant des signes de microangiopathie thrombotique étaient inscrits à l'étude C10-004. Pour être admissibles à l'étude, il leur fallait respecter les critères suivants : une numération plaquettaire au-dessous de la limite inférieure de la normale, des signes d'hémolyse tels qu'une hausse du taux sérique de LDH, un taux de créatinine sérique dépassant la limite supérieure de la normale et l'absence d'un besoin de dialyse chronique. Les patients inscrits à l'étude C10-004 devaient présenter un taux d'activité d'ADAMTS13 supérieur à 5 %; les valeurs observées lors de l'étude étaient de l'ordre de 28 à 116 %. Cinquante et un pour cent (51 %) des patients présentaient une mutation identifiée du facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps dirigés contre celui-ci. Au total, 35 patients ont reçu une plasmathérapie avant le traitement par éculizumab. Le **Tableau 21** présente un résumé des caractéristiques

cliniques et liées à la maladie, importantes au début de l'étude pour les patients inscrits à l'étude C10-004.

Tableau 21 : Caractéristiques initiales des patients inscrits à l'étude C10-004

| Paramètre | Étude C10-004 N = 41 |
|--|-------------------------|
| Mois écoulés entre le diagnostic de SHU atypique et la sélection, médiane (intervalle) | 0,79 (0,03 – 311) |
| Mois écoulés entre la manifestation clinique de MAT actuelle et la première dose, médiane (intervalle) | 0,52 (0,03-19) |
| Numération plaquettaire initiale ($\times 10^9/L$), médiane (intervalle) | 125 (16 – 332) |
| Taux de LDH initial (U/L), médiane (intervalle) | 375 (131 – 3318) |

Les patients de l'étude C10-004 ont reçu SOLIRIS durant 26 semaines au minimum. Le critère d'évaluation principal pour la soumission consistait en la proportion de patients obtenant une réponse, c'est-à-dire une réponse complète de la MAT manifestée par la normalisation de paramètres hématologiques (numération plaquettaire et taux de lactate déshydrogénase [LDH]) ainsi qu'une baisse $\geq 25\%$ de la créatinine sérique par rapport au départ pendant le traitement par éculizumab. La réponse complète de la MAT était définie comme étant deux mesures consécutives obtenues à au moins quatre semaines d'intervalle. La durée médiane sous SOLIRIS était d'environ 50 semaines (intervalle : de 13 à 86 semaines) lors de l'étude C10-004.

Enfants et adolescents atteints de SHU atypique (étude C10-003)

L'étude C10-003 sur le SHU atypique comprenait des patients qui, pour être admissibles à l'étude, devaient respecter les critères suivants : une numération plaquettaire au-dessous de la limite inférieure de la normale, des signes d'hémolyse tels qu'une hausse du taux sérique de LDH dépassant la limite supérieure de la normale, un taux de créatinine sérique situé au 97^e percentile ou plus pour leur âge et l'absence d'un besoin de dialyse chronique. Les patients inscrits à l'étude C10-003 devaient présenter un taux d'activité d'ADAMTS13 supérieur à 5 %; les valeurs observées lors de l'étude étaient de l'ordre de 38 à 121 %. Cinquante pour cent (50 %) des patients présentaient une mutation identifiée du facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps dirigés contre celui-ci. Au total, 10 patients ont reçu une plasmathérapie avant le traitement par éculizumab. Le **Tableau 22** présente un résumé des caractéristiques cliniques et liées à la maladie, importantes au début de l'étude pour les patients inscrits à l'étude C10-003 sur le SHU atypique.

Tableau 22 : Caractéristiques initiales des patients inscrits à l'étude C10-003 sur le SHU atypique

| Paramètre | Patients de 1 mois à < 12 ans (N = 18) | Tous les patients (N = 22) |
|--|--|----------------------------|
| Mois écoulés entre le diagnostic de SHU atypique et la sélection, médiane (intervalle) | 0,51 (0,03; 58) | 0,56 (0,03; 191) |
| Mois écoulés entre la manifestation clinique de MAT actuelle et la première dose, médiane (intervalle) | 0,23 (0,03; 4) | 0,2 (0,03; 4) |
| Numération plaquettaire initiale ($\times 10^9/L$), médiane (intervalle) | 110 (19; 146) | 91 (19; 146) |
| Taux de LDH initial (U/L), médiane (intervalle) | 1510 (282; 7164) | 1244 (282; 7164) |

Les patients de l'étude C10-003 ont reçu SOLIRIS durant 26 semaines au minimum. Le critère d'évaluation primaire consistait en la proportion de patients obtenant une réponse, c'est-à-dire une réponse complète de la MAT manifestée par la normalisation de paramètres hématologiques (numération plaquettaire et taux de lactate déshydrogénase [LDH]) ainsi qu'une baisse $\geq 25\%$ de la créatinine sérique par rapport au départ pendant le traitement par éculizumab. La réponse complète de la MAT était définie comme étant deux mesures consécutives obtenues à au moins quatre semaines d'intervalle. La durée médiane sous SOLIRIS était d'environ 44 semaines (intervalle : de 1 dose à 88 semaines) lors de l'étude C10-003 sur le SHU atypique.

Résultat des études

Les évaluations de l'efficacité se fondaient sur les paramètres associés à la microangiopathie thrombotique (MAT), y compris :

- les variations des numérations plaquettaires par rapport aux valeurs initiales;
- la normalisation hématologique (*maintien des numérations plaquettaires normales et du taux de LDH normal pendant au moins quatre semaines*);
- la réponse complète de la MAT (*normalisation hématologique en plus d'une réduction d'au moins 25 % de la créatinine sérique pendant au moins quatre semaines*);
- l'état sans événements de MAT (*absence pendant au moins 12 semaines d'une réduction des numérations plaquettaires de plus de 25 % par rapport aux valeurs initiales, d'échange plasmatique ou de perfusion de plasma, ainsi que d'un besoin de nouvelle dialyse*);
- le taux quotidien d'interventions liées à la MAT (*défini comme étant le nombre d'échanges plasmatiques ou de perfusions de plasma et le nombre de dialyses requises par patient par jour*).

SHU atypique résistant à la plasmathérapie (étude C08-002)

La fonction rénale, mesurée par le DFGe, s'est améliorée et maintenue sous SOLIRIS. La moyenne du DFGe (\pm écart type) est passée de 23 ± 15 mL/min/1,73 m² au départ à 56 ± 40 mL/min/ 1,73 m² à la semaine 26; cet effet s'est maintenu durant 2 ans (56 ± 30 mL/min/1,73 m²). Quatre des cinq patients ayant besoin de dialyse initialement ont pu arrêter leurs dialyses.

La diminution de l'activité du complément terminal et une hausse de la numération plaquettaire par rapport au départ ont été observées après le début de l'administration de SOLIRIS. La prise de SOLIRIS a réduit les signes d'activité de la MAT médiée par le complément, d'après la hausse de la numération plaquettaire moyenne observée entre le point de départ et 26 semaines. Dans le cadre de l'étude C08-002, la numération plaquettaire moyenne (\pm écart type) a augmenté, passant de $109 \pm 32 \times 10^9/L$ au début de l'étude à $169 \pm 72 \times 10^9/L$ dès la première semaine; cet effet s'est maintenu tout au long des 26 semaines ($210 \pm 68 \times 10^9/L$) et jusqu'à 2 ans ($205 \pm 46 \times 10^9/L$). Après plus de 26 semaines de traitement, deux autres patients ont obtenu une normalisation hématologique ainsi qu'une réponse complète de la MAT. Les réponses de normalisation hématologique et les réponses complètes de la MAT se sont maintenues une fois obtenues. Le **Tableau 23** résume les résultats sur l'efficacité de l'étude C08-002.

Tableau 23 : Résultats de l'étude C08-002 - efficacité

| Paramètre d'efficacité | Étude C08-002 à 26 semaines^a N = 17 | Étude C08-002 à 2 ans^b N = 17 |
|--|---|---|
| Normalisation de la numération plaquettaire, n (%) ^c | 14 (82) | 15 (88) |
| Réponse complète de la MAT, n (%) Durée médiane de la réponse complète de la MAT, semaines (intervalle) | 11 (65) 38 (25; 56) | 13 (77) 99 (25; 139) |
| Amélioration du DFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m ² , n (%) Durée médiane de l'amélioration du DFGe, jours (intervalle) | 9 (53) 251 (70; 392) | 10 (59) ND |
| Normalisation hématologique, n (%) Durée médiane de la normalisation hématologique, semaines (intervalle) | 13 (76) 37 (25; 62) | 15 (88) 99 (25; 145) |
| État sans événements de MAT, n (%) 15 (88) | 15 (88) | 15 (88) |
| Taux quotidien d'interventions liées à la MAT, médiane (intervalle) Avant l'éculizumab Sous éculizumab | 0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) | 0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) |

^aÀ la clôture de la collecte des données (le 8 septembre 2010).

^bÀ la clôture de la collecte des données (le 20 avril 2012).

^cDéfinition d'une numération plaquettaire normale : $\geq 150 \times 10^9/L$.

SHU atypique répondant à la plasmathérapie (étude C08-003)

Le paramètre principal était l'état sans événements de MAT, défini comme suit : aucune diminution de la numération plaquettaire > 25 % ET sans plasmathérapie ET aucune nouvelle dialyse pendant 12 semaines consécutives en cours d'étude.

La fonction rénale, mesurée d'après le DFGe, s'est maintenue durant le traitement par SOLIRIS. Le DFGe moyen (\pm écart type) de 31 ± 19 mL/min/1,73 m² au départ s'est maintenu durant 26 semaines (37 ± 21 mL/min/1,73 m²) et deux ans (40 ± 18 mL/min/1,73 m²). Aucun patient n'a eu besoin de nouvelle dialyse sous SOLIRIS.

Une baisse de l'activité du complément terminal a été observée chez tous les patients après le début de l'administration de SOLIRIS. La prise de SOLIRIS a réduit les signes d'activité de la MAT médiée par le complément, d'après la hausse de la numération plaquettaire moyenne observée entre le point de départ et 26 semaines. Les numérations plaquettaires se sont maintenues à des taux normaux malgré l'élimination de l'échange plasmatique ou de la plasmaphérèse. En moyenne, la numération plaquettaire (\pm écart type) était de $228 \pm 78 \times 10^9/L$ initialement, de $233 \pm 69 \times 10^9/L$ à la semaine 26, puis de $224 \pm 52 \times 10^9/L$ à deux ans. Après plus de 26 semaines de traitement, six autres patients ont obtenu une réponse complète de la MAT. Les réponses de normalisation hématologique et les réponses complètes de la MAT se sont maintenues une fois obtenues. Le **Tableau 24** résume les résultats sur l'efficacité de l'étude C08-003.

Tableau 24 : Résultats sur l'efficacité de l'étude C08-003

| Paramètre d'efficacité | Étude C08-003 à 26 semaines^a N = 20 | Étude C08-003 à 2 ans^b N = 20 |
|---|---|---|
| Réponse complète de la MAT, n (%) | 5 (25) | 11 (55) |
| Durée médiane de la réponse complète de la MAT, semaines (intervalle) | 32 (12; 38) | 68 (38; 109) |
| Amélioration du DFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m ² , n (%) | 1 (5) | 8 (40) |
| État sans événements de MAT, n (%) | 16 (80) | 19 (95) |
| Taux quotidien d'interventions liées à la MAT, médiane (intervalle) | | |
| Avant l'éculizumab | 0,23 (0,05; 1,09) | 0,23 (0,05; 1,09) |
| Sous éculizumab | 0 | 0 |
| Normalisation hématologique ^d , n (%) | 18 (90) | 18 (90) |
| Durée médiane de la normalisation hématologique, semaines (intervalle) ^c | 38 (22; 52) | 114 (33; 125) |

^aÀ la clôture de la collecte des données (le 8 septembre 2010).

^bÀ la clôture de la collecte des données (le 20 avril 2012).

^cCalculée chaque jour de mesure suivant une dose (à l'exception des jours 1 à 4) à l'aide d'une mesure répétée ANOVA.

^dDans l'étude C08-003 sur le SHU atypique, 85 % des patients présentaient des numérations plaquettaires normales et 80 % des patients présentaient un taux sérique normal de LDH au début de l'étude; par conséquent, la normalisation hématologique au sein de cette population correspond au maintien des paramètres normaux en l'absence de plasmathérapie.

Patients adultes atteints de SHU atypique (étude C10-004)

Le critère d'évaluation primaire consistait à la proportion de patients obtenant une réponse, c'est-à-dire une réponse complète de la MAT manifestée par la normalisation de paramètres hématologiques (numération plaquettaire et taux de lactate déshydrogénase [LDH]) ainsi qu'une baisse ≥ 25 % de la créatinine sérique par rapport au départ pendant le traitement par éculizumab. La réponse complète de la MAT était définie comme étant deux mesures consécutives obtenues à au moins quatre semaines d'intervalle.

À la semaine 26, 23 patients (56 %; IC à 95 % : 40, 72) avaient obtenu une réponse complète de la MAT, tandis que c'était le cas de 26 patients (63 %; IC à 95 % : 47, 78) à la clôture de la collecte des données. Tous les patients ayant obtenu une réponse à la semaine 26 avaient conservé une réponse lors de la clôture de la collecte des données. La durée médiane de la réponse complète de la MAT pour la soumission à la clôture de la collecte des données était de neuf mois (intervalle : de 1 à 17 mois).

À la semaine 26, 36 patients (88 %; IC à 95 % : 74, 96) ont obtenu une normalisation hématologique, tandis que c'était le cas de 40 patients (98 %; IC à 95 % : 87, 99) à la clôture de la collecte des données. Les 40 sujets ayant obtenu une normalisation hématologique l'ont conservée. La durée médiane de la normalisation hématologique était de 10 mois (intervalle : de 2 à 17 mois) lors de la clôture de la collecte des données.

La fonction rénale, mesurée par le DFG_e, s'est améliorée sous SOLIRIS. Le DFG_e moyen (\pm écart type) est passé de 17 ± 12 mL/min/1,73 m² au départ à 47 ± 24 mL/min/1,73 m² après 26 semaines. Parmi les 24 patients qui avaient besoin de dialyse au départ, cinq patients ont arrêté leurs dialyses avant la première dose de SOLIRIS, tandis que 15 autres ont pu abandonner les dialyses pendant le traitement par SOLIRIS.

La diminution de l'activité du complément terminal et une hausse de la numération plaquettaire par rapport au départ ont été observées après le début de l'administration de SOLIRIS. La prise de SOLIRIS a réduit les signes d'activité de la MAT médiée par le complément, d'après la hausse de la numération plaquettaire moyenne observée entre le point de départ et 26 semaines. Lors de l'étude C10-004, la numération plaquettaire moyenne (\pm écart type) est passée d'une valeur initiale de $119 \pm 66 \times 10^9/L$ à $200 \pm 84 \times 10^9/L$ après une semaine; cet effet s'est maintenu tout au long des 26 semaines (numération plaquettaire moyenne [\pm écart type] à la semaine 26 : $252 \pm 70 \times 10^9/L$). Le **Tableau 25** résume les résultats sur l'efficacité de l'étude C10-004.

Tableau 25 : Résultats de l'étude C10-004 sur le SHU atypique

| Paramètre d'efficacité | Étude C10-004 (N = 41) |
|--|---------------------------|
| Normalisation de la numération plaquettaire, n (%) ^a | 40 (98 %) |
| Réponse complète de la MAT, n (%) IC à 95 % | 23 (56), 40,72 |
| Durée médiane de la réponse complète de la MAT de la soumission, semaines (intervalle) | 42 (6; 75) |
| Amélioration du DFG _e ≥ 15 mL/min/1,73 m ² , n (%) | 22 (54) |
| Normalisation hématologique, n (%) | 36 (88) |
| Durée médiane de la normalisation hématologique, semaines (intervalle) | 46 (10; 75) |
| État sans événements de MAT, n (%) | 37 (90) |
| Taux quotidien d'interventions liées à la MAT, médiane (intervalle) | |
| Avant l'éculizumab | 0,63 (0; 1,38) |
| Sous éculizumab | 0 (0; 0,58) |

^aDéfinition d'une numération plaquettaire normale : $\geq 150 \times 10^9/L$.

Dans les études C08-002, C08-003 et C10-004 sur le SHU atypique, la proportion de patients ayant atteint une réponse complète de la MAT était de 43 % pour les patients qui n'avaient pas de mutation connue dans le gène codant pour un facteur de régulation du complément, et de 54 % pour ceux qui avaient une mutation connue. Dans l'étude C10-003 menée chez des enfants et des adolescents, 55 % des patients non porteurs d'une mutation connue ont obtenu une réponse complète de la MAT, tandis que c'était le cas de 73 % des patients qui avaient une mutation connue. Chaque groupe comportait un faible nombre de patients. Les résultats sur l'efficacité étaient indépendants de l'identification d'une mutation génétique.

Enfants et adolescents atteints de SHU atypique (étude C10-003)

Le critère d'évaluation primaire de l'étude C10-003 consistait en la proportion de patients obtenant une réponse, c'est-à-dire une réponse complète de la MAT manifestée par la normalisation de paramètres hématologiques (numération plaquettaire et taux de lactate déshydrogénase [LDH]) ainsi qu'une baisse ≥ 25 % de la créatinine sérique par rapport au départ pendant le traitement par éculizumab. La réponse complète de la MAT était définie comme étant deux mesures consécutives obtenues à au moins quatre semaines d'intervalle.

Sur 22 patients, 14 ont obtenu une réponse complète de la MAT (64 %; IC à 95 % : 41, 83) à la semaine 26 et 15 (68 %; IC à 95 % : 45, 86) à la clôture de la collecte des données. Les 15 patients ont conservé leur réponse à la clôture de la collecte des données, pour une durée médiane de huit mois (intervalle : de 3 à 18 mois).

Pour les 18 enfants de moins de 12 ans, le taux de réponse complète de la MAT était similaire à la semaine 26 (11 patients [61 %; IC à 95 % : 36, 83]) et à la clôture de la collecte des données (12 patients [67 %; IC à 95 % : 41, 87]).

La normalisation hématologique a été observée chez 18 des 22 patients (82 %; IC à 95 % : 60, 95) à la semaine 26, un nombre passant à 20 patients (91 %; IC à 95 % : 71, 99) à la clôture de la collecte des données. La normalisation hématologique s'est maintenue chez ces 20 sujets

jusqu'à la clôture de la collecte des données, pour une durée médiane de huit mois (intervalle : de 3 à 18 mois).

Chez les 18 enfants de moins de 12 ans, la normalisation hématologique a été observée chez 14 patients (78 %; IC à 95 % : 52, 94) à la semaine 26 et 16 patients (89 %; IC à 95 % : 65, 99) à la clôture de la collecte des données.

La fonction rénale, mesurée par le DFGe médian, s'est améliorée sous SOLIRIS. Le DFGe moyen (\pm écart type) est passé de 33 ± 30 mL/min/1,73 m² au départ à 98 ± 44 mL/min/1,73 m² après 26 semaines. Parmi les 20 patients présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) de stade ≥ 2 au départ, 17 (85 %) ont obtenu une amélioration de ≥ 1 stade. Parmi les 16 patients âgés de 1 mois à < 12 ans dont l'IRC était au stade ≥ 2 au départ, 14 (88 %) ont obtenu une amélioration de ≥ 1 stade. Neuf des 11 patients qui avaient besoin de dialyse au début de l'étude ont pu arrêter leurs dialyses pendant le traitement par SOLIRIS. Des réponses similaires ont été obtenues à tous les âges, de 5 mois à 17 ans.

La diminution de l'activité du complément terminal par rapport au départ a été observée chez tous les patients après le début de l'administration de SOLIRIS. La prise de SOLIRIS a réduit les signes d'activité de la MAT médiée par le complément, d'après la hausse de la numération plaquettaire moyenne observée entre le point de départ et 26 semaines. La numération plaquettaire moyenne (\pm écart type) est passée d'une valeur initiale de $88 \pm 42 \times 10^9/L$ à $281 \pm 123 \times 10^9/L$ après une semaine; cet effet s'est maintenu tout au long des 26 semaines (numération plaquettaire moyenne [\pm écart type] à la semaine 26 : $293 \pm 106 \times 10^9/L$). Lors de l'étude C10-003 sur le SHU atypique, les réponses à SOLIRIS des patients chez lesquels on avait identifié ou non des auto-anticorps du facteur H ou des mutations aux gènes codant pour des protéines facteurs de régulation du complément étaient similaires. Le **Tableau 26** résume les résultats sur l'efficacité de l'étude C10-003 sur le SHU atypique.

Tableau 26 : Résultats de l'étude C10-003 sur le SHU atypique - efficacité

| Paramètre d'efficacité | Patients de 1 mois à < 12 ans (N = 18) | Tous les patients (N = 22) |
|--|--|----------------------------|
| Normalisation de la numération plaquettaire, n (%) ^a | | 21 (96%) |
| Réponse complète de la MAT, n (%) IC à 95 % | 11 (61) 36, 83 | 14 (64) 41, 83 |
| Durée médiane de la réponse complète de la MAT, semaines (intervalle) ^b | 40 (14; 77) | 37 (14; 77) |
| Patients présentant une amélioration du DFGe ≥ 15 mL/min/ 1,73•m ² •n (%) | 16 (89) | 19 (86) |
| Normalisation hématologique complète, n (%) Durée médiane de la normalisation hématologique complète, semaines (intervalle) | 14 (78) 38 (14; 77) | 18 (82) 38 (14; 77) |
| État sans événements de MAT, n (%) | 17 (94) | 21 (95) |

| | | |
|---|--------------|--------------|
| Taux quotidien d'interventions liées à la MAT, médiane (intervalle) | | |
| Avant l'éculizumab | 0,2 (0; 1,7) | 0,4 (0; 1,7) |
| Sous éculizumab | 0 (0; 0,01) | 0 (0; 0,01) |

^aDéfinition d'une numération plaquettaire normale : $\geq 150 \times 10^9/L$.

^bÀ la clôture de la collecte des données (le 12 octobre 2012)

Examen rétrospectif des dossiers de patients atteints du SHU atypique (étude C09-001r)

Des analyses exploratoires ont été menées dans le cadre de l'examen rétrospectif des dossiers (étude C09-001r) et les résultats correspondaient généralement aux résultats obtenus dans le cadre des deux études prospectives. SOLIRIS a réduit les signes de l'activité de la MAT induite par le complément, comme l'indique l'augmentation des numérations plaquettaires moyennes par rapport au début de l'étude. La numération plaquettaire moyenne (\pm écart type) a augmenté, passant de $171 \pm 83 \times 10^9/L$ au début de l'étude à $233 \pm 109 \times 10^9/L$ après la première semaine de traitement; cet effet s'est maintenu tout au long des 26 semaines (numération plaquettaire moyenne [\pm écart type] à la semaine 26 : $254 \pm 79 \times 10^9/L$).

Au total, 19 enfants (âgés de deux mois à 17 ans) ont reçu SOLIRIS dans le cadre de l'étude C09-001r. La durée médiane du traitement par SOLIRIS était de 16 semaines (intervalle de 4 à 70 semaines) pour les enfants < 2 ans ($n = 5$), de 31 semaines (intervalle de 19 à 63 semaines) pour les enfants de 2 à < 12 ans ($n = 10$), et de 38 semaines (intervalle de 1 à 69 semaines) pour les patients âgés de 12 à 18 ans ($n = 4$). Cinquante-trois pour cent (53 %) des patients présentaient une mutation identifiée du facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps dirigés contre celui-ci. Quatre-vingt-neuf pour cent (17 sur 19, 89 %) de ces enfants ont atteint une normalisation de la numération globulaire et 42 % (8 sur 19) ont présenté une normalisation hématologique et des réponses complètes de la MAT. Le taux quotidien d'interventions liées à la MAT a diminué d'une médiane de 0,31 avant le traitement par l'éculizumab à 0 après le traitement par l'éculizumab. Aucun enfant n'a dû subir de nouvelle dialyse.

Tableau 27 : Résultats des enfants inscrits à l'étude C9-001r - efficacité

| Paramètre d'efficacité | < 2 ans (n = 5) | 2 à < 12 ans (n = 10) | 12 à < 18 ans (n = 4) | Total (n = 19) |
|---|--------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Normalisation hématologique et réponse complète de la MAT | 2/5 (40) | 5/9 (56) | 1/3 (33) | 8 (47) |
| Amélioration du DFGe $\geq 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, n (%) ^b | 2 (40) | 6 (60) | 1 (25) | 9 (47) |
| Normalisation de la numération plaquettaire, n (%) ^a | 4 (80) | 10 (100) | 3 (75) | 17 (89) |
| Taux quotidien d'interventions liées à la MAT, médiane (intervalle) | | | | 0,31 (0,00; 2,38) |
| Avant l'éculizumab | 1 (0; 2) | 1 (0,07; 1,46) | 1 (0; 1) | 0,00 |
| Sous éculizumab | < 1 (0; < 1) | 0 (0; < 1) | 0 (0; < 1) | (0,00; 0,08) |

^aDéfinition de la normalisation de la numération plaquettaire : $150\,000 \times 10^9/L$ dans au moins deux mesures consécutives à intervalle d'au moins quatre semaines.

^b Parmi les neuf patients qui ont obtenu une amélioration du DFGe d'au moins 15 mL/min/1,73 m², un était dialysé tout au long de la période d'étude, tandis qu'un autre recevait SOLIRIS comme traitement prophylactique d'une transplantation rénale.

Myasthénie grave généralisée (gMG)

Conception des essais et aspects démographiques des études

SOLIRIS a été étudié dans des essais cliniques conduits chez des patients séropositifs pour des anticorps dirigés contre un anti-récepteur d'acétylcholine (AChR) et réfractaires au traitement, ce qui a été défini soit par l'échec d'au moins deux traitements immunosuppresseurs en association ou en monothérapie, soit par l'échec d'au moins un traitement immunosuppresseur avec un besoin régulier de plasmathérapie ou encore d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) pour la maîtrise des symptômes. Les patients ont continué de recevoir le traitement standard tout au long des essais cliniques pivots.

Tableau 28 : Résumé des données démographiques sur les patients lors des essais cliniques sur la gMG

| Étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets | Âge moyen (ans) | Sexe (%) |
|--------------|---|--|-------------------------|------------------------|-----------------|
| ECU-MG-301 | Multicentrique, phase III, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo | Posologie : 900 mg tous les 7 ± 2 jours pendant 4 semaines, puis 1200 mg tous les 14 ± 2 jours Voie d'administration : i.v. durant 35 minutes Durée : 26 semaines | 125 | 47 | Féminin 66 |
| ECU-MG-302 | Étude de prolongation de ECU-MG-301, ouverte, multicentrique | Posologie : 900 mg tous les 7 ± 2 jours pendant 4 semaines, puis 1200 mg tous les 14 ± 2 jours Voie d'administration : i.v. durant 35 minutes Durée : Jusqu'à 4 ans | 117 | 47 | Féminin 67,5 |

Les données de 125 patients participant à une étude prospective contrôlée (l'étude ECU-MG-301) ont servi à évaluer l'efficacité de SOLIRIS pour traiter la gMG.

Lors de l'étude ECU-MG-301, les patients séropositifs pour des anticorps anti-AChR atteints de gMG de classe II à IV selon la classification clinique de la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) et une cote totale MG-ADL de 6 ou plus ont été randomisés pour recevoir soit SOLIRIS (n = 62), soit le placebo (n = 63). La randomisation était stratifiée en fonction de l'évaluation pour la classification clinique de la MGFA. Les caractéristiques initiales étaient similaires entre les groupes de traitement, y compris l'âge moyen au moment du diagnostic (38 ans dans les deux groupes), la répartition des sexes (féminin chez 66 % des sujets [SOLIRIS] et 65 % des sujets [placebo]) et durée moyenne de la gMG (9,9 ans [SOLIRIS] et 9,2 ans [placebo]). Aussi, les pourcentages de patients ayant déjà reçu au moins 3 traitements immunosuppresseurs (soit 50 % [SOLIRIS] et 54 % [placebo]), ayant déjà éprouvé une crise de MG (soit 21 % [SOLIRIS] et 15,9 % [placebo]), ayant déjà été sous ventilation assistée (soit 24,2 % [SOLIRIS] et 22,2 % [placebo]) et ayant déjà eu besoin d'une intubation (soit 17,7 % [SOLIRIS] et 14,3 % [placebo]) constituaient d'autres similarités entre les deux groupes.

Tous les patients inclus dans l'étude étaient atteints de gMG considérée comme réfractaire selon les critères prédéfinis suivants :

- Échec d'un traitement d'au moins un an par deux immunosuppresseurs ou plus (association ou monothérapie), c.-à-d. persistance des incapacités dans les activités quotidiennes malgré les traitements immunosuppresseurs;
- ou
- Échec d'au moins un traitement immunosuppresseur et de la plasmaphérèse régulière ou immunothérapie intraveineuse (IgIV), c.-à-d. la plasmaphérèse ou l'IgIV a été administrée régulièrement pour la prise en charge de la faiblesse musculaire au moins tous les 3 mois sur les 12 derniers mois.

Les immunosuppresseurs comprenaient, non exclusivement, les corticostéroïdes, l'azathioprine, le mycophénolate, le méthotrexate, la cyclosporine, le tacrolimus ou le cyclophosphamide.

Les patients ont reçu un vaccin antiméningococcique avant le début du traitement par SOLIRIS ou ont reçu une antibiothérapie prophylactique appropriée pendant deux semaines après la vaccination. Dans l'étude ECU-MG-301, la dose de SOLIRIS chez les adultes atteints de gMG était de 900 mg administrée tous les 7 ± 2 jours pendant quatre semaines, suivie d'une dose de 1200 mg administrée à la cinquième semaine ± 2 jours, puis d'une dose de 1200 mg tous les 14 ± 2 jours jusqu'à la fin de l'étude. SOLIRIS était administré par perfusion intraveineuse sur 35 minutes. Les patients ont continué de recevoir le traitement standard à des doses stables tout au long de l'étude. Sur les 125 patients de l'étude, 118 (94 %) ont terminé les 26 semaines de traitement.

Résultat des études

Résultats de l'étude ECU-MG-301 - efficacité

Le critère d'évaluation primaire de l'étude ECU-MG-301 était le changement entre l'état initial et la semaine 26 de la valeur totale du profil de myasthénie grave relatif aux activités quotidiennes (MG-ADL, *MG Activities of Daily Living Profile*, une mesure rapportée par le patient validée

dans les cas de gMG). L'échelle MG-ADL évalue l'impact de la gMG sur les activités quotidiennes suivant des catégories reflétant 8 signes ou symptômes typiques de la maladie. Chaque élément est évalué sur une échelle de 4 points où une cote de 0 représente un fonctionnement normal, tandis que 3 représente la perte de capacité d'exécuter cette fonction (cote totale de 0 à 24).

Le principal critère d'évaluation secondaire de l'étude était le changement entre l'état initial et la semaine 26 de la valeur totale obtenue par le système d'évaluation quantitative de la myasthénie grave (QMG, *Quantitative MG Scoring System*, une mesure rapportée par le médecin validée dans les cas de gMG). L'échelle QMG évalue la faiblesse musculaire suivant 13 éléments de diverses catégories. Chaque élément est évalué sur une échelle de 4 points où une cote de 0 représente l'absence de faiblesse, tandis que 3 représente un faiblesse extrême (cote totale de 0 à 39).

Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus par l'analyse prédéterminée à mesures répétées des critères d'évaluation primaire et du critère secondaire principal sont présentés dans le **Tableau 29**. Les résultats se basent sur des analyses qui n'ont pas tenu compte du recours à une médication de sauvetage, entre autres déviations du protocole associées à l'efficacité.

Tableau 29 : Résultats de l'étude ECU-MG-301 sur la gMG - changements entre l'état initial et la semaine 26 relatifs à l'efficacité

| Critères d'efficacité : Changement à la valeur totale entre le départ et la semaine 26 | SOLIRIS (n = 62) (erreur type) | Placebo (n = 63) (erreur type) | Différence de la moyenne des moindres carrés pour SOLIRIS par rapport au placebo (IC à 95 %) | Valeur p |
|---|---|---|---|-----------------|
| 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 |

IC = intervalle de confiance

* Le changement des cotes MG-ADL et QMG à la semaine 26 par rapport au départ a été évalué par une analyse de variance à mesures répétées suivant laquelle le traitement, la visite et le lien entre le traitement et la visite étaient considérés comme étant des facteurs fixes, tandis que la variable de stratification de la randomisation, la valeur initiale et la présence d'un traitement immunosuppresseur étaient considérés comme des covariables. Ces analyses font abstraction du recours à une médication de sauvetage tout comme d'autres déviations du protocole associées à l'efficacité. Une médication de sauvetage a été nécessaire pour 6 sujets sous SOLIRIS et 12 sujets sous placebo.

Lors de l'étude ECU-MG-301, la réponse clinique d'après le total de la cote MG-ADL était définie comme étant une amélioration d'au moins 3 points. La proportion de sujets obtenant une réponse clinique à la semaine 26 sans recours à un traitement de sauvetage était de 59,7 % dans le groupe sous SOLIRIS, par comparaison avec 39,7 % dans le groupe sous placebo.

Lors de l'étude ECU-MG-301, la réponse clinique d'après le total de la cote QMG était définie comme étant une amélioration d'au moins 5 points. La proportion de sujets obtenant une réponse clinique à la semaine 26 sans recours à un traitement de sauvetage était de 45,2% dans le groupe sous SOLIRIS, par comparaison avec 19% dans le groupe sous placebo.

On a aussi évalué la qualité de vie en présence de myasthénie grave à l'aide d'un questionnaire spécifique validé de 15 éléments, MG-QoL15 (*Myasthenia Gravis Quality of Life*), où une amélioration de 7 à 8 points révèle un impact du traitement. À la semaine 26, suivant une analyse à mesures répétées, le changement par rapport au départ chez les patients sous SOLIRIS consistait en une amélioration de 12,6 points tandis qu'elle était de 5,4 points chez les patients sous placebo, ce qui représente une différence d'effet de 7,2 points en faveur de SOLIRIS.

Les données disponibles donnent à penser que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 semaines sous SOLIRIS. Il serait donc envisageable d'arrêter le traitement si aucun signe de bienfait thérapeutique n'est observé après 12 semaines.

D'après l'analyse intérimaire d'une étude de prolongation en mode ouvert de l'étude ECU-MG-301, les sujets qui avaient été randomisé initialement pour recevoir SOLIRIS et qui participent encore continuent de présenter un effet soutenu après 26 semaines de traitement.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

La réactivité tissulaire croisée de l'éculizumab a été étudiée en évaluant la liaison à un ensemble de 38 tissus humains. L'expression de la protéine C5 dans l'ensemble de tissus humains examinés dans le cadre de cette étude correspond aux rapports publiés concernant l'expression de C5, qui a été détectée dans les muscles lisses, les muscles striés et l'épithélium tubulaire proximal des reins. Aucune réactivité tissulaire croisée inattendue n'a été observée.

Lors d'une étude de toxicité de 26 semaines à l'aide d'un anticorps de substitution murin dirigé contre C5 chez la souris, le traitement n'a eu d'effet sur aucun des paramètres de toxicité examinés. Cependant, l'activité hémolytique au cours de l'étude était effectivement inhibée chez les souris mâles et femelles.

L'éculizumab n'a fait l'objet d'aucune étude sur la reproduction animale à cause de l'absence d'activité pharmacologique chez les espèces non humaines. Aucun effet nettement associé au traitement ni effet indésirable n'a été observé chez la souris lors des études de toxicologie sur la reproduction comportant un anticorps de substitution dirigé contre le complément terminal murin. Lorsque l'exposition de la mère à l'anticorps est survenue pendant l'organogenèse, deux cas de dysplasie rétinienne et un cas de hernie ombilicale ont été observés parmi les 230 descendants nés de mères exposées à la dose d'anticorps la plus élevée (environ le quadruple de la dose maximale de SOLIRIS recommandée chez l'humain, d'après les proportions pondérales); toutefois, l'exposition n'a pas augmenté le taux de perte foétale ou de mort néonatale. D'après les analyses d'experts, ces résultats n'étaient pas directement attribuables à l'inhibition du C5.

Aucune étude chez l'animal n'a été menée pour évaluer le potentiel cancérogène et génotoxique de l'éculizumab, ni ses effets sur la fertilité.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

SOLIRIS^{MD}
Éculizumab

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre SOLIRIS et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de SOLIRIS.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

SOLIRIS augmente le risque d'infections graves, y compris les infections à méningocoques. Des cas graves d'infection à méningocoques, y compris des décès, ont été signalés chez des patients traités par SOLIRIS. Les infections à méningocoques peuvent rapidement causer la mort, la surdité, des lésions cérébrales et/ou la perte de membres, en particulier si elles ne sont pas reconnues et traitées rapidement.

- **Vous devez avoir reçu un vaccin antiméningococcique avant de recevoir SOLIRIS ou au moment de commencer à le recevoir, à moins que les risques associés au report du traitement par SOLIRIS l'emportent sur les risques de contracter une infection à méningocoques; vous devrez vous faire revacciner conformément aux lignes directrices médicales actuelles relatives à l'utilisation des vaccins.**
- **Vous devez passer des examens pour faire détecter les signes précoces des infections à méningocoques, faire immédiatement l'objet d'un examen si l'on soupçonne la présence d'une infection et recevoir un traitement par antibiotiques, au besoin.**
- **La vaccination pourrait ne pas prévenir toutes les infections méningococciques.**

AVANT de commencer à prendre SOLIRIS, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez une infection à méningocoques (infection grave des enveloppes du cerveau et septicémie) ou une autre infection à *Neisseria* comme la gonorrhée disséminée. Si vous recevez SOLIRIS pendant une infection grave, communiquez immédiatement avec votre médecin si vous constatez toute aggravation des symptômes de l'infection. Vous devez également vous assurer que vous avez reçu tous les vaccins recommandés avant de prendre SOLIRIS.

La vaccination contre la méningite ne prévient pas tous les types de méningite.

Si vous êtes à risque de gonorrhée, demandez conseil à un médecin ou à un pharmacien avant de recevoir ce médicament.

Symptômes d'une infection à méningocoques

Étant donné qu'il est important d'identifier et de traiter rapidement certains types d'infections chez les patients qui reçoivent SOLIRIS, vous recevrez une carte que vous devrez garder sur vous et qui présente une liste de symptômes précis. Cette carte se nomme : « Carte de sécurité du patient ». Vous devez la garder sur vous en tout temps pendant le traitement et au cours des trois mois suivant votre dernière dose de SOLIRIS. Présentez-la à tout professionnel de la

santé que vous consultez pendant cette période. Informez immédiatement votre médecin si vous notez l'apparition d'un symptôme, quel qu'il soit.

Si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes suivants, vous devez en informer immédiatement votre médecin :

- maux de tête accompagnés de nausées ou de vomissements;
- maux de tête accompagnés de fièvre;
- maux de tête accompagnés de raideur au cou ou au dos;
- fièvre;
- fièvre et éruption cutanée;
- confusion;
- douleurs musculaires et symptômes pseudogrippaux;
- sensibilité des yeux à la lumière.

Pourquoi SOLIRIS est-il utilisé?

SOLIRIS est utilisé pour traiter :

- L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) afin de réduire l'hémolyse (destruction des globules rouges);
- Le syndrome hémolytique urémique (SHU) atypique chronique, une maladie très rare qui touche le système sanguin, les reins et parfois d'autres organes;
- La myasthénie grave généralisée (gMG), une maladie des muscles.

Comment SOLIRIS agit-il?

L'ingrédient actif de SOLIRIS, l'éculizumab, est un anticorps monoclonal qui bloque une partie du système immunitaire appelée la protéine C5 du complément.

Dans les cas d'HPN et de SHU atypique, les protéines du complément sont hyperactives et attaquent les globules sanguins. Dans les cas de gMG, les protéines hyperactives du complément attaquent la jonction entre les nerfs et les muscles (jonction neuromusculaire). SOLIRIS agit en empêchant les protéines du complément d'attaquer vos globules sanguins et la jonction neuromusculaire, ce qui aide à réduire les symptômes de ces maladies.

SOLIRIS diminue également la capacité de votre système immunitaire à combattre l'infection.

Quels sont les ingrédients de SOLIRIS?

Ingrédient médicamenteux : éculizumab

Ingrédients non médicamenteux : chlorure de sodium, eau pour injection USP, phosphate disodique, phosphate monosodique, polysorbate 80 (origine végétale)

SOLIRIS est offert sous les formes posologiques qui suivent :

SOLIRIS est offert en flacon de 300 mg à usage unique contenant chacun 30 mL d'une solution d'éculizumab stérile et sans agent de conservation dosée à 10 mg/mL.

Ne prenez pas SOLIRIS si :

- vous avez une allergie à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients,
- votre médecin confirme que vous avez une infection grave, comme une infection active à *Neisseria meningitidis* (dans le cerveau, la moelle épinière ou le sang),
- vous n'avez pas reçu de vaccin antiméningococcique avant le début du traitement par SOLIRIS ni au moment de commencer ce traitement.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SOLIRIS, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez tous vos problèmes de santé, notamment :

Toute maladie qui a un effet sur le système immunitaire (comme le VIH/sida) ou tout médicament que vous prenez qui a un effet sur le système immunitaire (comme la prednisone).

Autres mises en garde à connaître :

Des infections à champignons *Aspergillus* sont survenues chez des patients immunodéprimés dont le nombre de globules blancs était anormalement faible. Si vous avez une infection, informez-en votre médecin avant de prendre SOLIRIS.

Réactions allergiques :

Des réactions allergiques graves peuvent survenir pendant la perfusion de SOLIRIS. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous ressentez l'un ou l'autre de ces symptômes pendant la perfusion de SOLIRIS :

- Douleur à la poitrine
- Difficulté à respirer ou essoufflement
- Enflure du visage, de la langue ou de la gorge
- Sensation de faiblesse ou évanouissement

Grossesse et allaitement :

Les données sur les femmes enceintes recevant SOLIRIS pendant les essais cliniques et après la commercialisation du produit, y compris les registres de l'HPN et du SHU atypique, indiquent qu'il est improbable que SOLIRIS augmente les risques pour le fœtus. Aucune donnée clinique n'a été obtenue sur l'utilisation de SOLIRIS pour des femmes enceintes atteintes de gMG. SOLIRIS serait à considérer pendant la grossesse, si un besoin clinique est présent. Dites à votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Comment prendre SOLIRIS

SOLIRIS est administré à partir d'une veine (i.v., ou par voie intraveineuse), généralement au cours d'une période de 35 minutes, et doit être administré par un professionnel de la santé.

Dose habituelle :

La dose habituelle de SOLIRIS pour les patients atteints d'HPN est la suivante :

- 600 mg de SOLIRIS tous les sept jours pendant les quatre premières semaines, puis
- 900 mg de SOLIRIS pour la cinquième dose une semaine plus tard, et
- 900 mg de SOLIRIS toutes les deux semaines par la suite.

La dose habituelle de SOLIRIS pour les patients atteints du SHU atypique ou de gMG âgés de 18 ans ou plus est la suivante :

- 900 mg de SOLIRIS chaque semaine pendant les quatre premières semaines, puis
- 1200 mg de SOLIRIS pour la cinquième dose une semaine plus tard, et
- 1200 mg de SOLIRIS toutes les deux semaines par la suite.

Si vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans, la dose habituelle SOLIRIS pour le SHU atypique sera basée sur votre poids corporel selon le schéma suivant :

| Poids corporel du patient | Induction | Entretien |
|---------------------------|---------------------------------|--|
| 40 kg et plus | 900 mg chaque semaine x 4 doses | 1200 mg à la semaine 5; puis 1200 mg toutes les 2 semaines |
| De 30 kg à moins de 40 kg | 600 mg chaque semaine x 2 doses | 900 mg à la semaine 3; puis 900 mg toutes les 2 semaines |
| De 20 kg à moins de 30 kg | 600 mg chaque semaine x 2 doses | 600 mg à la semaine 3; puis 600 mg toutes les 2 semaines |
| De 10 kg à moins de 20 kg | 600 mg chaque semaine x 1 dose | 300 mg à la semaine 2; puis 300 mg toutes les 2 semaines |
| De 5 kg à moins de 10 kg | 300 mg chaque semaine x 1 dose | 300 mg à la semaine 2; puis 300 mg toutes les 3 semaines |

SOLIRIS doit être administré aux dates recommandées ou dans les 48 heures précédant ou suivant la date recommandée. Votre médecin saura si SOLIRIS agit en effectuant des analyses sanguines.

Surdosage :

SOLIRIS doit être administré par un professionnel de la santé. Cette mesure réduit au minimum le risque d'un surdosage. Aucun cas de surdosage n'a été observé dans les études cliniques.

Si vous croyez avoir pris trop de SOLIRIS, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose ou arrêt du traitement :

Informez immédiatement votre médecin si vous avez oublié de prendre une dose ou si vous pensez arrêter le traitement. L'arrêt du traitement par SOLIRIS pourrait causer des effets secondaires.

Si vous souffrez d'HPN et que vous oubliez de prendre une dose SOLIRIS, vous risquez de ressentir les symptômes ou problèmes ci-après, associés à la destruction des globules rouges :

- Chute soudaine ou grave du nombre de globules rouges qui entraîne une anémie
- Confusion ou somnolence
- Douleur à la poitrine/angine de poitrine
- Problèmes aux reins, y compris une insuffisance rénale
- Caillots sanguins

Si vous souffrez de SHU atypique et que vous oubliez de prendre une dose SOLIRIS, votre coagulation sanguine peut devenir anormale et entraîner des symptômes qui comprennent les suivants :

- Accident vasculaire cérébral
- Confusion
- Crises épileptiques
- Douleur à la poitrine

- Difficulté à respirer
- Problèmes aux reins
- Enflure des bras ou des jambes
- Une chute du nombre de vos plaquettes, ce qui peut entraîner des saignements ou des ecchymoses (des bleus) plus facilement

Si vous souffrez d'HPN et arrêtez votre traitement par SOLIRIS, votre médecin devra vous surveiller étroitement pendant au moins huit semaines après l'arrêt du traitement.

Si vous souffrez de SHU atypique, votre médecin devra vous surveiller étroitement pendant le traitement et pendant au moins 12 semaines après l'arrêt du traitement par SOLIRIS afin de détecter des symptômes d'aggravation du SHU atypique ou des problèmes liés à une coagulation anormale.

Si vous souffrez de gMG et arrêtez votre traitement par SOLIRIS, votre médecin devra effectuer un suivi étroit pendant au moins 12 semaines après l'arrêt du traitement afin de détecter les signes d'aggravation des symptômes de gMG.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SOLIRIS?

Dans toutes les études cliniques, sur l'HPN comme sur le SHU atypique, les effets secondaires les plus graves étaient les septicémies à méningocoques; ce sont des formes courantes d'infections à méningocoques chez les patients traités par SOLIRIS.

- **Vous devez avoir reçu un vaccin antiméningococcique avant de recevoir SOLIRIS ou au moment de commencer à le recevoir, à moins que les risques associés au report du traitement par SOLIRIS l'emportent sur les risques de contracter une infection à méningocoques; vous devez vous faire revacciner conformément aux lignes directrices médicales actuelles relatives à l'utilisation des vaccins.**
- **Vous devez passer des examens pour faire détecter les signes précoces des infections à méningocoques, faire immédiatement l'objet d'un examen si l'on soupçonne la présence d'une infection et recevoir un traitement par antibiotiques, au besoin.**
- **La vaccination pourrait ne pas prévenir toutes les infections méningococciques.**
- **Vous devez garder votre « Carte de sécurité du patient » sur vous en tout temps. Si vous éprouvez l'un des symptômes de la liste que vous voyez sur votre Carte de sécurité, consultez immédiatement un médecin.**

En prenant SOLIRIS, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés chez les personnes atteintes d'HPN et traitées par SOLIRIS comprennent les suivants : maux de tête, congestion nasale, mal de gorge, nausées, fièvre, douleurs articulaires, fatigue et feux sauvages.

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés chez les personnes atteintes du SHU atypique et traitées par SOLIRIS comprennent les suivants : hypertension artérielle, diarrhée, maux de tête, nausées, vomissements, faible nombre de globules blancs, infection urinaire, perte de cheveux, feux sauvages, faible nombre de lymphocytes, toux, douleur aux articulations, faiblesse et infection virale.

Les effets secondaires les plus courants chez les enfants atteints du SHU atypique et traités par SOLIRIS comprennent le rhume et les éruptions cutanée.

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés chez les personnes atteintes de gMG et traitées par SOLIRIS comprennent les suivants : maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, myasthénie grave, nausées et diarrhée.

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| TRÈS COURANT Céphalées | X | | |
| COURANT Pression sanguine élevée | | X | |
| Faible nombre de globules blancs | | X | |
| Infection des poumons (pneumonie) | | | X |
| Infections des voies respiratoires | | X | |
| Infection urinaire (infection des voies urinaires) | | X | |
| Éruption cutanée | X | | |
| Malaises gastro-intestinaux ou douleur abdominale | X | | |
| Agitation | X | | |
| Anémie | | X | |
| Frissons | X | | |
| Surdité | X | | |
| Diarrhée | X | | |
| Maladie pseudo-grippale | X | | |
| Fièvre | | X | |
| Sensation de vertige (étourdissements) | X | | |
| Pression sanguine basse | | X | |
| Infection | | X | |
| PEU COURANT Infection à méningocoques , y compris la septicémie à méningocoques | | X | X |
| Mycose | | X | |
| Réaction allergique grave causant de la difficulté à respirer ou des étourdissements (réaction anaphylactique) | | | X |

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| Hypersensibilité | | | X |
| Difficulté à respirer | | | X |
| Inflammation du péritoine (tissu qui enveloppe la plupart des organes de l'abdomen) | | X | |
| Hausse des enzymes du foie | | X | |
| Baisse relative des plaquettes sanguines (thrombocytopénie) | | X | |
| Insuffisance rénale | | X | |
| Crampes musculaires | X | | |
| Mal au cou | | X | |
| Douleur aux extrémités | | X | |
| Enflure (du visage ou des jambes) | | | X |
| RARE Ictère | | X | |
| Maladie d'hyperactivité de la thyroïde (maladie de Basedow) | | X | |
| Troubles menstruels | X | | |
| Réaction liée à la perfusion | | X | |
| Sang dans l'urine | | X | |
| Caillot dans une veine | | | X |
| Insuffisance de la moelle osseuse | | X | |
| Infection bactérienne sexuellement transmissible | | X | |
| Tumeur de la peau (mélanome) | | | X |

En cas de symptôme ou de d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des façons suivantes :

- En ligne, à la page Web de [Déclaration des effets indésirables \(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php\)](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) afin de savoir comment formuler une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. L'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada, et Alexion Pharma ne donnent pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver dans la boîte originale au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Garder à l'abri de la lumière.

Le flacon peut être conservé dans sa boîte originale à la température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C) pendant une seule période pouvant aller jusqu'à trois jours.

Ne pas utiliser le produit après la date d'expiration indiquée sur la boîte.

NE PAS CONGELER. NE PAS AGITER.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de SOLIRIS, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#); le site Web du fabricant www.alexion.com, ou en téléphonant le 1-888-765-4747.

Alexion Pharmaceuticals, Inc. a mis en place des registres pour l'HPN et le SHU atypique afin de continuer à surveiller et à évaluer l'innocuité et l'efficacité de SOLIRIS. Nous vous encourageons à participer et désirons vous informer que la participation peut comporter un suivi à long terme. Vous pouvez obtenir des renseignements concernant le registre sur l'HPN sur le site <http://www.pnhregistry.com> ou en communiquant avec le service de téléassistance du registre sur l'HPN au : 1-800-913-4893; ou par courriel : pnhregistry@iconplc.com ou en téléphonant au 1-888-SOLIRIS (1-888-765-4747). Pour des renseignements sur le registre du SHU atypique, veuillez envoyer un courriel à l'adresse : aHUS-Registry@incresearch.com ou téléphoner au 1-888-SOLIRIS (1-888-765-4747). Vous pouvez uniquement participer au registre par l'entremise de votre médecin.

Vous pouvez vous procurer ce document, de même que la monographie intégrale du produit rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Alexion Pharma GmbH, au 1-888-765-4747.

Ce dépliant a été préparé par Alexion Pharma GmbH.
Dernière révision : Le 27 février 2019