

Éculizumab (Soliris®)

Une grande avancée dans l'immunomodulation ou une aberration financière?

Félix Rohrer^a, Fabian Lentze^a, Sven Peine^b, Jan Schmidtko^{a,c}

^a Klinik für Innere Medizin und Nephrologie, Sonnenhofspital, Bern

^b Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

^c Centre de Transplantation d'Organes, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne.

Mécanisme d'action

L'éculizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG_{2/4k} qui se lie avec une affinité élevée à la protéine C5 du complément, inhibant de ce fait son clivage en ses composants inflammatoires, prothrombotiques et lytiques C5a et C5b-9. A l'heure actuelle, il est le premier et le seul principe actif qui inhibe l'activation de la voie terminale du complément.

Indications

L'éculizumab est le seul principe actif qui est à la fois efficace et sûr – à défaut d'être curatif – dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), dans laquelle la déficience acquise d'inhibiteurs des convertases C3/5 dans la lignée cellulaire hématopoïétique entraîne la survenue d'une anémie hémolytique. L'efficacité du principe actif a été démontrée dans deux études cliniques de phase 3, réalisées en ouvert et de manière non contrôlée [1–3], portant sur un total de 108 patients ainsi que dans une étude clinique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, et portant sur 87 patients (niveau de preuve Ib) [4]. Le traitement par éculizumab a permis de bloquer l'hémolyse et d'améliorer par ce biais l'anémie de sorte que les transfusions d'érythrocytes ne soient plus nécessaires. Les patients ont rapporté une fatigue moins marquée et une amélioration subjective de la qualité de vie [1, 4]. Les événements thrombotiques ont été réduits de 85% [5]. A l'heure actuelle, les options thérapeutiques autres que l'éculizumab ciblent uniquement les symptômes, consistant principalement en transfusions d'érythrocytes.

La seconde indication autorisée à ce jour pour l'éculizumab est le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa). Des mutations au sein de la voie alterne de la cascade du complément conduisent alors à une micro-angiopathie thrombotique (MAT) avec des

conséquences pouvant menacer le pronostic vital (anémie hémolytique, thrombocytopenie, défaillance rénale, défaillance multiviscérale). Jusqu'à ce jour, sur le plan thérapeutique, le traitement de référence était la plasmaphérese. Toutefois, ce traitement n'entrave la progression de l'insuffisance rénale: jusqu'à 40% des patients décèdent ou présentent une insuffisance rénale terminale en l'espace d'un an après le premier épisode aigu de SHUa [6]. Après 15 ans, 90% des patients nécessitent le recours à la dialyse [7]. Les transplantations rénales réalisées en raison d'un SHUa se soldent dans 60–80% des cas par la perte du greffon [8]. La transplantation hépatique et rénale combinée constitue une solution curative. Néanmoins, cette intervention est associée à des taux de mortalité et de morbidité élevés. L'éculizumab offre dorénavant une alternative thérapeutique hautement spécifique et bien tolérée. L'efficacité et la sécurité ont été évaluées chez 37 patients dans deux études prospectives de phase 2, sur une durée de deux ans à ce jour [9, 10]. L'initiation du traitement par l'éculizumab a permis de prévenir la survenue de la MAT et d'obtenir une amélioration significative de 25% au niveau de la fonction rénale, ainsi que du taux de thrombocytes. Par ailleurs, après 2 ans, aucun événement indésirable grave n'a été constaté. Le profil des effets indésirables s'apparente à celui obtenu dans le groupe placebo (niveau de preuve IIa).

Remarques critiques

Comme mentionné précédemment, l'efficacité et la sécurité de l'éculizumab ont été démontrées pour les indications de l'HPN et du SHUa, dans des études financées par le fabricant du produit pharmaceutique et ayant inclus un faible nombre de patients. A présent, des patients traités par éculizumab continuent à être inclus dans des études réalisées en ouvert, telles que dans le registre HPN, comptant 1000 patients à ce jour, et le registre SHUa, dans lequel jusqu'à 2000 patients

seront inclus. De cette manière, des données complémentaires émergeront quant à l'application et à l'expérience avec l'éculizumab.

L'inhibition de la voie finale de la cascade du complément induit une vulnérabilité du système immunitaire face aux agents pathogènes encapsulés tels que *Neisseria meningitidis*. De ce fait, les patients doivent recevoir un vaccin quadrivalent contre le méningocoque 14 jours au moins avant l'initiation du traitement par éculizumab. Dans le cas où ce délai de 14 jours ne peut être respecté, une antibiothérapie prophylactique (par ciprofloxacine par exemple) doit être administrée durant ce délai. Il convient de souligner que les patients vaccinés sous traitement par éculizumab ne présentaient pas plus d'infections à *N. meningitidis* comparativement au groupe placebo.

Prix

A l'heure actuelle, l'éculizumab fait partie des médicaments particulièrement coûteux du marché mondial. A notre connaissance, seul un article a analysé le rapport coût-bénéfices pour l'éculizumab dans l'indication de l'HPN. Dans cet article, les auteurs parviennent à la conclusion que les seuils fixés pour un coût «acceptable» par *quality-adjusted life year* (QALY) sont largement excédés et que le traitement n'est donc pas intéressant sur le plan financier [11]. Etant donné que l'HPN, avec une prévalence de 10–20 cas pour 1 million d'habitants, est considérée comme étant une «maladie orpheline», se pose la question de savoir si les mêmes critères employés pour d'autres maladies et leurs traitements sont adaptés dans ce contexte particulier. La question du coût maximal autorisé dans le contexte de maladies aussi rares que l'HPN pour que le rapport coût/efficacité soit considéré comme acceptable est une question d'ordre éthique et sociopolitique fondamentale.

Nous avons réalisé une estimation des coûts annuels pour un traitement par éculizumab. Le prix de référence selon le Compendium s'élevant à 5948.80 CHF/300 mg d'éculizumab, nous arrivons au montant colossal de 642600 CHF/an, et ce à vie. Un traitement par plasmaphérèse en revanche est nettement moins coûteux (environ 4000 à 5000 CHF/séance, initialement au moins cinq séances, puis traitement régulier). Même en y ajoutant le coût des méthodes portant sur la substitution rénale pour les patients traités par plasmaphérèse, s'élevant à environ 80000 CHF/an, l'éculizumab reste l'option la plus coûteuse. Toutefois, il convient de noter que le traitement par éculizumab améliore la qualité de vie et a des répercussions plus bénéfiques sur l'évolution de la maladie.

Des études prospectives et randomisées sont donc impérativement requises afin de pouvoir soupeser cette problématique dans toute son ampleur, formuler des recommandations claires et d'établir une base décisionnelle plus fiable relative à l'administration de l'éculizumab.

Perspectives

En ce moment même, de nombreuses études explorent d'autres possibilités d'application de l'éculizumab. Voici une brève présentation des études les plus pertinentes [13]:

- Plusieurs études rapportent des effets bénéfiques dans la MAT de diverses étiologies, comme par ex. dans le lupus systémique érythémateux ou après transplantation de cellules souches [14–16].
- De grands espoirs sont placés dans le traitement de la glomérulopathie à dépôts de C3. Les publications déjà parues à ce sujet semblent prometteuses [17, 18] et d'autres sont attendues (NCT0122118, NCT02093533).
- Un grand effort de recherche porte actuellement sur les possibilités d'application du produit dans le domaine de la transplantation d'organes. Une étude en cours évalue les options thérapeutiques du produit dans l'hémolyse chronique médiée par le complément après transplantation (NCT01327573). Le recours à l'éculizumab est également étudié dans le rejet de greffe lié aux anticorps (NCT01895127) [19, 20].
- Plusieurs études sont actuellement en cours dans le domaine des maladies neuromusculaires telles que le syndrome de Guillain-Barré (NCT02029378) et la myasthénie (NCT02301624, NCT00727194).
- D'autres domaines d'application pourraient se situer dans la médecine transfusionnelle. Ainsi, deux études de cas [21, 22] ont rapporté des résultats prometteurs dans le cadre de réactions transfusionnelles hémolytiques. Une étude actuellement en cours évalue les bénéfices du produit en cas de résistance à la transfusion plaquettaire (NCT02298933).

Notice d'information sur l'éculizumab

Autorisation de mise sur le marché

HPN depuis 2010; SHUa depuis 2011.

Application

Afin d'obtenir une inhibition complète de l'activité de C5, la concentration sérique d'éculizumab doit s'élever à 35 µg/l au moins. Pour les patients pédiatriques, la dose doit être adaptée en fonction du poids corporel [12].

HPN

- Phase initiale: 600 mg de Soliris® par perfusion intraveineuse durant 25–45 min, une fois par semaine au cours des quatre premières semaines;
- Phase de maintien: 900 mg de Soliris® par perfusion intraveineuse durant 25–45 min, une fois au cours de la semaine cinq puis une fois toutes les deux semaines.

SHUa

- Phase initiale: 900 mg de Soliris® par perfusion intraveineuse durant 25–45 min, une fois par semaine au cours des quatre premières semaines;
- Phase de maintien: 1200 mg de Soliris® par perfusion intraveineuse durant 25–45 min, une fois au cours de la semaine cinq puis une fois toutes les deux semaines.

Durée du traitement

Etant donné que l'origine physiopathologique de l'HPN et du SHUa est un défaut génétique et que les processus pathologiques sont fondamentalement actifs même dans les phases non manifestes de la maladie, il est recommandé de prendre le traitement à vie. Toutefois, plusieurs études de cas ont été publiées dans lesquelles l'eculizumab a pu être arrêté avec succès chez des patients présentant un SHUa. Il convient maintenant de déterminer si certains patients restent exempts de récurrence, et si oui, lesquels, et quels sont les groupes de patients remplissant les critères d'arrêt du traitement.

Elimination

La dégradation des anticorps a lieu dans le système réticulo-endothélial. Pour cette raison, une adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique n'est pas nécessaire.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier ou conflit d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1 Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2004;350:552–9.

2 Hill A, Rother RP, Hillmen P. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2005;90:ECR40.

3 Brodsky RA. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;24–8,516.

4 Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355:1233–43.

5 Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110:4123–8.

6 Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006;108:1267–79.

7 Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:554–62.

8 Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1957–72.

9 Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2169–81.

10 Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015.

11 Coyle D, Cheung MC, Evans GA. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Med Decis Making.* 2014;34:1016–29.

12 Schmidtke J, Peine S, El-Housseini Y, Pascual M, Meier P. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies: a focus on eculizumab. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:289–99.

13 www.clinicaltrials.gov. (dernier accès le 20.06.2015)

14 Java A, Edwards A, Rossi A, et al. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: Case report and review of the literature. *Transpl Int.* 2015.

15 El-Housseini A, Hannan S, Awad A, Jennings S, Cornea V, Sawaya BP. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:127–30.

16 de Fontbrune FS, Galambun C, Sirvent A, et al. Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study From the SFGM-TC. *Transplantation.* 2015.

17 Payette A, Patey N, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Le Deist F, Lapeyraque AL. A case of C3 glomerulonephritis successfully treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:1033–7.

18 Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:484–9.

19 Fan J, Tryphonopoulos P, Tekin A, et al. Eculizumab Salvage Therapy for Antibody-Mediated Rejection in a Desensitization-Resistant Intestinal Re-Transplant Patient. *Am J Transplant.* 2015.

20 Chehade H, Rotman S, Matter M, Girardin E, Aubert V, Pascual M. Eculizumab to treat antibody-mediated rejection in a 7-year-old kidney transplant recipient. *Pediatrics.* 2015;135:e551–5.

21 Weinstock C, Mohle R, Dorn C, et al. Successful use of eculizumab for treatment of an acute hemolytic reaction after ABO-incompatible red blood cell transfusion. *Transfusion.* 2015;55:605–10.

22 Boonyasampant M, Weitz IC, Kay B, Boonchalermvichian C, Liebman HA, Shulman IA. Life-threatening delayed hyperhemolytic transfusion reaction in a patient with sickle cell disease: effective treatment with eculizumab followed by rituximab. *Transfusion.* 2015.

Correspondance:
 Dr Jan Schmidtke
 Sonnenhofspital
 Buchserstrasse 30
 CH-3006 Bern
 jan.schmidtke[at]
 lindenhofgruppe.ch