

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

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 de l'approbation : Le 21 décembre 2017

Numéro de contrôle : 211907

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	28
SURDOSAGE.....	31
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	34
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	35
ESSAIS CLINIQUES	36
PHARMACOLOGIE CLINIQUE DÉTAILLÉE	48
TOXICOLOGIE	56
RÉFÉRENCES	59
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	60

SOLIRIS^{MD}
(éculizumab)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration	Ingrédients non médicamenteux pertinents sur le plan clinique
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Flacon de 300 mg à usage unique	polysorbate 80 (origine végétale) <i>Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

SOLIRIS^{MD} est une préparation à base d'éculizumab, un anticorps monoclonal IgG2/4κ 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.

Soliris est une solution stérile, transparente, 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.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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**).

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).

Restrictions en matière de distribution :

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

Personnes âgées (> 65 ans) : Dix-neuf patients âgés de 65 ans ou plus (15 patients atteints d'HPN et quatre patients atteints du SHU atypique) 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.

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). 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. L'innocuité et l'efficacité de Soliris pour le traitement du SHU atypique semblent similaires chez les enfants et les adultes.

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).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'éculizumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients énumérés dans la section DESCRIPTION.

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

- infection à *Neisseria meningitidis* non résolue;
- sans 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.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISE EN GARDE : INFECTIONS À MÉNINGOCOQUES GRAVES

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 sérotype 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 sérotypes A, C, Y, W135 et B, si possible, afin de prévenir les sérotypes 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 sérotype B, risque d'activer davantage le complément. De ce fait, en présence de maladies médiées par le complément, notamment l'HPN et le SHU atypique, les symptômes de la maladie sous-jacente, comme l'hémolyse (dans le cas de l'HPN) ou les complications de la MAT (dans le cas du SHU atypique), risquent de s'intensifier. 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 les bactéries encapsulées. Par ailleurs, des patients immunodéprimés et neutropéniques ont contracté des infections à *Aspergillus*. Fournir aux patients le feuillet de renseignements pour les consommateurs 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, Injections 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.

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 et le SHU atypique, 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**). Il faut interrompre la perfusion de Soliris et administrer le traitement approprié et prendre des mesures d'appoint en cas de signes d'instabilité cardiovasculaire ou de détresse respiratoire.

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 1 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 déceler une hémolyse grave ou d'autres réactions.

Si une hémolyse grave survient après l'arrêt du traitement par Soliris, il faut envisager les interventions ou les traitements suivants : transfusion sanguine (concentré de globules rouges) ou exsanguinotransfusion si les globules rouges HPN sont > 50 % du nombre total de globules rouges par cytométrie en flux, anticoagulation, corticostéroïdes ou redémarrage du traitement par Soliris, mais cela n'a pas été évalué 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 déceler 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 (MAT) 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 déceler 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 microangiopathie thrombotique 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 nadir atteint pendant le traitement par Soliris; ou une augmentation de la LDH sérique de 25 % ou plus par rapport aux valeurs initiales ou au nadir 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.

Il faut 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, il faut envisager le redémarrage du traitement par Soliris, un traitement sérique (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.

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.

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**). L'effet du sevrage 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.

Immunisation

Avant de commencer le traitement par Soliris, on recommande d'immuniser les patients atteints d'HPN et du SHU atypique 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 présentant une infection systémique.

Carcinogenèse et mutagenèse

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

Dépendance/tolérance

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

Appareil oto-rhino-laryngologique

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

Système endocrinien et métabolisme

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

Appareil digestif

De rares épisodes de douleur abdominale grave ont été signalés.

Appareil génito-urinaire

Aucun événement indésirable grave associé à l'appareil génito-urinaire n'a été observé.

Système hématologique

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 (comme mesurée par l'indicateur d'hémolyse qu'est l'ASC 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.

Systèmes 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

Comme c'est le cas de toutes les protéines, l'éculizumab présente un risque d'immunogénicité. L'immunogénicité de Soliris a été évaluée au moyen de deux immuno-essais différents permettant de détecter les anticorps anti-éculizumab : une méthode immunoenzymatique (ELISA) de détection directe des antigènes utilisant le fragment Fab de l'éculizumab comme cible a été utilisée pour l'HPN; et une épreuve d'électrochimiluminescence (ECL) de liaison utilisant toute la molécule d'éculizumab comme cible a été utilisée pour le SHU atypique, ainsi que pour d'autres patients atteints d'HPN. Dans la population atteinte d'HPN, les anticorps dirigés contre Soliris ont été détectés au moyen d'un test ELISA chez 3/196 (2 %) patients atteints d'HPN traités par Soliris et au moyen d'une épreuve ECL chez 5/161 (3 %) patients traités par Soliris. Chez les patients atteints du SHU atypique et traités par Soliris, des anticorps dirigés contre Soliris ont été détectés chez 3/100 (3 %) patients au moyen d'une épreuve ECL. Une épreuve de neutralisation des anticorps HAHA à base d'ECL présentant une faible sensibilité de 2 µg/ml a été réalisée pour détecter des anticorps neutralisants chez trois patients atteints du SHU atypique, ainsi que chez cinq patients atteints d'HPN qui avaient obtenu des résultats positifs à l'épreuve ECL. Des valeurs faiblement positives relativement aux anticorps neutralisants ont été relevées chez 2/161 (1,2 %) patients atteints d'HPN et 1/100 (1 %) patient atteint du SHU atypique. Aucune corrélation apparente entre la présence d'anticorps et la réponse clinique n'a été observée. Les données sur l'immunogénicité correspondent au pourcentage de patients dont les résultats des tests ont été considérés comme étant positifs quant aux anticorps dirigés contre Soliris dans le cadre d'une épreuve par la méthode ELISA et/ou dans le cadre d'une épreuve ECL, et dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'épreuve utilisée. En outre, la fréquence observée des résultats positifs aux épreuves de détection des anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs, dont la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, la comparaison de la fréquence de détection des anticorps dirigés contre Soliris à la fréquence de détection des anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait être trompeuse.

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 des bactéries encapsulées.

Les infections à méningocoques sont les effets indésirables les plus graves observés 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.

Des cas de méningite à méningocoques et une septicémie ont été signalés à la pharmacovigilance.

Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on administre Soliris à des patients présentant une infection systémique.

Système neurologique

Des céphalées intenses et transitoires ont été signalées.

Système ophtalmologique

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.

Considérations psychiatriques

Aucun événement indésirable psychiatrique grave n'a été observé.

Système rénal

Aucun signe de dysfonctionnement rénal 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 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).

Fonction sexuelle/reproduction

Consulter la section « **Grossesse** » ci-dessous.

Peau

Aucun événement indésirable grave associé à la peau (photosensibilité, photoallergie ou phototoxicité) n'a été observé.

Populations particulières

Des études formelles ont été menées pour évaluer la pharmacocinétique de l'administration de Soliris chez des populations particulières de patients atteints d'HPN en fonction du sexe, de la race, de l'âge (personnes âgées) ou de l'état métabolique (insuffisance rénale ou hépatique).

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.

Tableau 1 : Estimation des paramètres pharmacocinétiques en fonction de la cohorte d'âges des études sur le SHU atypique, suivant un modèle à compartiment unique

Cohorte d'âges	Paramètre	Études 1, 2 et 3			Étude 4		
		N	Induction	Entretien	N	Induction	Entretien
≥ 1 à < 23 mois	C _{min} (µg/ml)	5	131,4 (108,3 – 161,1)	95,4 (15,1 – 246,0)	5	244,4 (207,8 – 396,2)	185,6 (146,0 – 342,7)
	C _{max} (µg/ml)	5	197,9 (154,4 – 310,8)	303,4 (253,3 – 400,1)	5	372,0 (282,4 – 686,2)	513,7 (467,6 – 583,5)
≥ 23 mois à < 5 ans	C _{min} (µg/ml)	2	136,1 (120,1 – 152,2)	87,1 (35,7 – 138,4)	5	252,4 (188,9 – 337,5)	257,1 (50,2 – 338,0)
	C _{max} (µg/ml)	2	282,4 (182,6 – 382,3)	273,6 (226,7 – 320,6)	5	386,2 (290,3 – 439,0)	449,7 (267,4 – 534,3)
≥ 5 à < 12 ans	C _{min} (µg/ml)	6	158,2 (118,9 – 167,6)	220,4 (78,2 – 249,0)	8	184,2 (143,8 – 205,7)	344,4 (231,1 – 531,1)
	C _{max} (µg/ml)	6	229,9 (168,6 – 279,1)	449,8 (217,5 – 501,3)	8	240,2 (205,0 – 282,2)	580,9 (461 – 1094,4)
≥ 12 à 18 ans	C _{min} (µg/ml)	7	103,0 (87,8 – 133,2)	199,0 (109,5 – 284,3)	4	118,3 (89,9 – 157,0)	215,2 (179,8 – 298,1)
	C _{max} (µg/ml)	7	148,3 (129,6 – 194,1)	390,9 (303,9 – 490,5)	4	173,6 (121,2 – 221,0)	437,8 (357,7 – 592,1)

Tableau 2 : Estimation des paramètres pharmacocinétiques en fonction de l'atteinte rénale, à partir de données d'études prospectives (études 1 et 2) sur le SHU atypique, suivant un modèle à compartiment unique

Catégorie d'atteinte rénale	n	Clairance (L/h)		Volume (L)	
		Médiane	Intervalle	Médiane	Intervalle
Insuffisance légère (DFGe de 60 à 89)	2	0,0127	0,0120; 0,0135	5,25	5,15; 5,35
Insuffisance modérée (DFGe de 30 à 59)	11	0,0126	0,0095; 0,0218	5,93	4,15; 9,78
Insuffisance grave (DFGe de 15 à 29)	12	0,0113	0,0086; 0,0230	6,01	4,44; 7,33
Insuffisance terminale (DFGe < 15)	12	0,0138	0,0089; 0,0527	6,16	2,94; 8,91

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé (ml/min/1,73 m²)

Grossesse : Les données sur les femmes 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 cette population.

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 %¹ et celui de fausses couches, de 10 à 20 %².

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 %, respectivement³. 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.

Travail et accouchement : On ne sait pas si Soliris a un effet sur le fœtus pendant le travail et l'accouchement.

Allaitement : L'éculizumab n'a pas été détecté dans le lait humain⁴.

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.

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**).

Personnes âgées (> 65 ans) : Dix-neuf patients âgés de 65 ans ou plus (15 patients atteints d'HPN et quatre patients atteints du SHU atypique) 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 des patients plus jeunes.

Surveillance et analyses en 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 faire l'objet d'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)⁵.

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. Il faut suivre les patients 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).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les infections à méningocoques sont les effets indésirables les plus importants observés 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 (consulter la section **Mises en garde et précautions**).

HPN

Le Soliris pour le traitement de l'HPN a été étudié dans le cadre de trois études cliniques auxquelles ont participé 195 patients traités par éculizumab, et la plupart de ces patients ont également participé à l'étude de prolongation sur l'HPN. Un essai clinique pivot (étude 1 sur l'HPN) visant à comparer le groupe de traitement par l'éculizumab au groupe de traitement par le placebo a également été réalisé. Les infections à méningocoques sont les effets indésirables les plus importants observés chez les patients traités par Soliris. Dans le cadre des études sur l'HPN, deux patients ont présenté une septicémie méningococcique grave. Les deux patients avaient reçu auparavant un vaccin antiméningococcique. Dans le cadre des études cliniques menées auprès de patients non atteints d'HPN, une méningite à méningocoques et une septicémie sont survenues chez un patient qui n'avait pas été vacciné (consulter la section **Mises en garde et précautions**).

Les événements indésirables les plus fréquemment signalés, sans égard à la causalité, étaient les céphalées, la rhinopharyngite, les infections des voies respiratoires supérieures, les nausées, la diarrhée et l'arthralgie, et chacun de ces événements est survenu chez au moins 20 pour cent des patients; par ailleurs, la pyrexie, la myalgie, la fatigue et l'herpès simplex sont survenus chez $\geq 5/100$ des patients.

Les **Tableaux 3, 4 et 5** présentent les événements indésirables signalés de façon très fréquente ($> 10\%$) ou fréquente (> 1 à $< 10\%$) en association à l'éculizumab chez 140 patients au total dans le cadre des études 1 et 2 sur l'HPN, classés par système organique et par terme privilégié. La plupart de ces événements indésirables ont été d'intensité légère ou modérée. L'incidence des événements peu fréquents ou rares ne peut être évaluée de façon précise en raison de l'exposition d'un nombre limité de patients (195 patients atteints d'HPN); consulter également la section: **Réactions indésirables au médicament peu fréquentes observées dans le cadre des essais cliniques ($< 1\%$)**.

Des données sur l'innocuité à l'appui ont été obtenues dans le cadre de 11 études cliniques auxquelles ont participé 716 patients exposés à l'éculizumab et divisés en six populations de maladies autres que l'HPN. Un patient non vacciné ayant participé à une étude sur la glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique a présenté une méningite à méningocoques et une septicémie graves. Dans le cadre d'études à double insu et contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints d'autres maladies que l'HPN (N = 526 patients traités par Soliris; N = 221 patients traités par placebo), les événements indésirables signalés en association à Soliris à une fréquence égale ou supérieure à 2% par rapport à la fréquence signalée en association au placebo ont été les suivants : infection des voies respiratoires supérieures, éruption cutanée et lésion.

Réactions indésirables au médicament observées dans le cadre des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des circonstances très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans le cadre de ces essais cliniques pourraient ne pas correspondre aux taux observés en pratique, et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements relatifs aux réactions indésirables au

médicament issus des essais cliniques servent à identifier les événements indésirables liés au médicament et à évaluer les taux de façon approximative.

Dans le cadre de l'essai de phase III à double insu et à répartition aléatoire sur l'HPN (étude 1 sur l'HPN), 43 patients ont reçu le Soliris et 44 patients ont reçu le placebo. La durée du traitement a été de six mois pour les deux groupes de traitement. Le **Tableau 3** présente un résumé des événements indésirables associés au médicament qui sont survenus chez plus de deux patients traités par Soliris. Les événements 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 de 24 à 48 heures après la perfusion de Soliris.

Des céphalées ont été observées chez 44,2 % (19/43 patients) des patients traités par Soliris et 27,3 % (12/44 patients) des patients traités par placebo. Elles ont été d'intensité légère ou modérée chez tous les patients, à l'exception d'un patient traité par Soliris et d'un patient traité par placebo. La plupart des céphalées n'ont pas persisté après la phase initiale d'administration de Soliris. De plus, la fréquence des événements indésirables suivants a augmenté de 5 % ou plus avec Soliris par rapport au placebo : rhinopharyngite (25,0 %), nausées (17,1 %), pyrexie (14,3 %), myalgie (7,9 %), fatigue (7,9 %) et herpès simplex (5,7 %).

Parmi les 193 patients atteints d'HPN et traités par Soliris dans le cadre de l'étude clinique à un seul groupe (étude 2 sur l'HPN) ou l'étude de suivi, 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 %).

Aucun signe de fréquence accrue des infections entre les études sur l'HPN comportant le Soliris n'a été observé en comparaison au placebo, y compris les infections graves, les infections sévères ou les infections multiples.

En général, les taux d'événements indésirables graves (EIG) étaient semblables entre les patients traités par Soliris (16,4 %) par rapport au placebo (20,5 %) dans le cadre des études de phase III 1 et 2 sur l'HPN combinées.

Au total, 28 événements indésirables graves liés au médicament ont été signalés par 20 (10,3 %) des 195 patients atteints d'PNH et qui ont participé aux essais cliniques (étude pilote sur l'HPN, étude 1 sur l'HPN, étude 2 sur l'HPN et étude de prolongation). Les EIG associés au médicament les plus fréquemment signalés ont été la pyrexie (5), la céphalée (3), le choc septique (2) et l'infection virale (2). La pyrexie (1,4 %) est le seul EIG qui est survenu chez plus d'un patient et que l'on considère comme étant associé à Soliris. Les EIG qui sont survenus chez plus d'un patient ont été l'anémie (2,9 %), la pyrexie (2,1 %), la céphalée (1,4 %), l'hémolyse (1,4 %) et une saillie dans les disques intervertébraux (1,4 %).

Dans les études sur l'HPN, deux patients sont décédés en raison d'événements indésirables. Les décès ont été attribués à une leucémie myélomonocytaire chronique et à un engagement cérébral. Dans le cadre des essais ne portant pas sur l'HPN, on a signalé trois décès, à savoir deux décès chez les patients traités par éculizumab (complications suivant une cholécystectomie; électrocution) et un décès chez un patient traité par placebo (embolie pulmonaire). Aucun de ces décès n'est considéré comme étant lié au traitement.

Dans l'étude 1 sur l'HPN, on a signalé un seul événement indésirable ayant mené à l'arrêt du traitement par Soliris en raison d'une grossesse. Aucun autre événement indésirable ayant mené à l'arrêt du traitement, tant dans le groupe de traitement par Soliris que dans le groupe de traitement par placebo, n'a été signalé dans le cadre de cette étude. Dans le cadre de l'étude 2 sur l'HPN, un patient a dû cesser de participer à l'étude en raison d'un événement indésirable (engagement cérébral menant au décès) considéré comme n'étant pas associé au médicament à l'étude.

Tableau 3 : Effets indésirables* signalés chez ≥ 2 patients dans le cadre de l'étude 1 sur l'HPN

	Étude 1 sur l'HPN	
	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

Le **Tableau 4** présente un résumé des effets indésirables survenus chez les patients traités par Soliris dans le cadre des études 1 et 2 sur l'HPN, ainsi que chez tous les patients traités par Soliris dans le cadre des essais cliniques (étude pilote sur l'HPN, étude 1 sur l'HPN, étude 2 sur l'HPN et étude de prolongation). La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. L'étude 1 sur l'HPN, l'étude 2 sur l'HPN et l'ensemble de l'expérience Soliris n'ont présenté que des différences minimales. L'événement indésirable associé au médicament le plus fréquemment signalé était la céphalée; tous les autres événements ont été signalés à une fréquence égale ou inférieure à 6,7 %.

Tableau 4 : Effets indésirables signalés chez ≥ 2 patients dans le cadre des études cliniques sur Soliris

	Étude 1 sur l'HPN (n = 43)	Étude 2 sur l'HPN (n = 97)	Total de patients traités par Soliris (N = 195)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX			
NAUSÉES	2 (4,7 %)	7 (7,2 %)	12 (6,2 %)
VOMISSEMENTS	1 (2,3 %)	4 (4,1 %)	8 (4,1 %)
DIARRHÉE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	6 (3,1 %)
CONSTIPATION	0 (0,0 %)	3 (3,1 %)	5 (2,6 %)
DOULEUR ABDOMINALE	2 (4,7 %)	2 (2,1 %)	4 (2,1 %)
DYSPEPSIE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	2 (1,0 %)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION			

	Étude 1 sur l'HPN (n = 43)	Étude 2 sur l'HPN (n = 97)	Total de patients traités par Soliris (N = 195)
PYREXIE	1 (2,3 %)	6 (6,2 %)	12 (6,2 %)
FATIGUE	3 (7,0 %)	3 (3,1%)	9 (4,6 %)
FRISSONS	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (1,5 %)
INFECTIONS ET INFESTATIONS			
INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES	2 (4,7 %)	2 (2,1 %)	4 (2,1 %)
INFECTION URINAIRE	0 (0,0 %)	3 (3,1 %)	4 (2,1 %)
RHINOPHARYNGITE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)
HERPÈS BUCCAL	2 (4,7 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)
INFECTION VIRALE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF			
MYALGIE	0 (0,0 %)	4 (4,1 %)	7 (3,6 %)
ARTHRALGIE	0 (0,0 %)	4 (4,1 %)	6 (3,1 %)
DOULEUR DANS LES EXTRÉMITÉS	1 (2,3 %)	2 (2,1 %)	6 (3,1 %)
CERVICALGIE	1 (2,3 %)	2 (2,1 %)	3 (1,5 %)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX			
MAUX DE TÊTE	15 (34,9 %)	42 (43,3%)	71 (36,4%)
ÉTOURDISSEMENTS	0 (0,0 %)	8 (8,2 %)	13 (6,7 %)
DYSGUEUSIE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)
MIGRAINE	Non indiqué	Non indiqué	5 (2,6 %)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX			
TOUX	1 (2,3 %)	0 (0,0 %)	5 (2,6 %)
DOULEUR PHARYNGOLARYNGÉE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS			
PRURIT	1 (2,3 %)	3 (3,1 %)	8 (4,1 %)
ALOPÉCIE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)

Un résumé des événements indésirables, toutes causes confondues (associés ou non au médicament), est présenté dans le **Tableau 5** pour l'ensemble des 195 patients ayant participé à tous les essais sur l'HPN (étude pilote sur l'HPN, étude 1 sur l'HPN, étude 2 sur l'HPN et étude de prolongation).

Tableau 5 : Événements indésirables, indépendamment de leur lien de causalité, signalés chez $\geq 5\%$ des patients atteints d'HPN dans le cadre de toutes les études cliniques

	Nombre (%) de patients (N = 195)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	
NAUSÉES	49 (25,1)
DIARRHÉE	43 (22,1)
VOMISSEMENTS	32 (16,4)
DOULEUR ABDOMINALE	25 (12,8)
CONSTIPATION	23 (11,8)
DOULEUR ABDOMINALE HAUTE	16 (8,2)
DYSPEPSIE	10 (5,1)
TROUBLES GÉNÉRAUX	
PYREXIE	33 (16,9)
SYNDROME PSEUDOGRIPPAL	22 (11,3)
FATIGUE	19 (9,7)
ŒDÈME PÉRIPHÉRIQUE	12 (6,2)
DOULEUR THORACIQUE	12 (6,2)
INFECTIONS ET INFESTATIONS	
INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES	60 (30,80)
RHINOPHARYNGITE	82 (42,1)
INFECTIONS VIRALES	22 (11,3)
INFECTION URINAIRE	22 (11,3)
HERPÈS BUCCAL	15 (7,7)
INFLUENZA	14 (7,2)
SINUSITE	12 (6,2)
INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES	12 (6,2)
RHINITE	11 (5,6)
BRONCHITE	10 (5,1)
EMPOISONNEMENT LIÉ À UNE LÉSION	
CONTUSION	22 (11,3)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF	
DORSALGIE	39 (20)
ARTHRALGIE	31 (15,9)
DOULEUR DANS LES EXTRÉMITÉS	28 (14,4)
MYALGIE	21 (10,8)
SPASMES MUSCULAIRES	14 (7,2)
DOULEUR MUSCULOSQUELETTIQUE	12 (6,2)
CERVICALGIE	10 (5,1)
ENFLURE DES ARTICULATIONS	10 (5,1)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX	
MAUX DE TÊTE	100 (51,3)
ÉTOURDISSEMENTS	30 (15,4)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES	
INSOMNIE	23 (11,8)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET	

	Nombre (%) de patients (N = 195)
MÉDIASTINAUX	
TOUX	31 (15,9)
DOULEUR PHARYNGOLARYNGÉE	28 (14,4)
ÉPISTAXIS	19 (9,7)
DYSPNÉE	12 (6,2)
CONGESTION NASALE	10 (5,1)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS	
PRURIT	15 (7,7)
ÉRUPTION CUTANÉE	13 (6,7)
TROUBLES VASCULAIRES	
HÉMATOME	11 (5,6)

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 1, 2 et 4 sur le SHU atypique) et une incluant des enfants et des adolescents, ainsi que d'un examen rétrospectif des dossiers (étude 3 sur le SHU atypique). Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions qui varient grandement, les taux d'événements indésirables d'un médicament ne peuvent pas être comparés directement à ceux d'essais cliniques sur un autre médicament et risquent de ne pas se retrouver dans la pratique.

Les données décrites ci-dessous ont été recueillies auprès de 78 patients adultes et adolescents atteints du SHU atypique qui ont participé aux études 1, 2 et 4 sur le SHU atypique. Tous les patients ont reçu la dose recommandée de Soliris. L'exposition médiane a été de 67 semaines (intervalle : 2-145 semaines).

Le **Tableau 6** présente un résumé de toutes les réactions indésirables au médicament signalées chez au moins 10 % des patients ayant participé aux études 1, 2 et 4 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 1, 2 et 4 sur le SHU atypique, séparément et au total

MedDRA ver. 15.1	Nombre (%) de patients			
	Étude 1 (N = 17)	Étude 2 (N = 20)	Étude 4 (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)

^aComprend les termes privilégiés « toux » et « toux grasse ».

^bComprend les termes privilégiés « hypertension artérielle » et « hypertension accélérée ».

Dans les études 1, 2 et 4 sur le SHU atypique combinées, 60 % (47/78) des patients ont présenté un événement 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 %). Cinq patients ont cessé de prendre Soliris en raison d'événements indésirables; trois à cause d'une détérioration de la fonction rénale, un à cause d'un nouveau diagnostic de lupus érythémateux généralisé et un à cause d'une méningite à méningocoques.

Les réactions indésirables au médicament ci-après sont survenues chez > 1 % à < 10 % des adultes et des adolescents inscrits aux études 1, 2 et 4 sur le SHU atypique.

Tableau 7 : Incidence par patient des réactions indésirables au médicament survenues chez > 1 % et < 10 % des adultes et des adolescents inscrits aux études 1, 2 et 4 sur le SHU atypique, séparément et au total

MedDRA ver. 15.1	Nombre (%) de patients			
	Étude 1 (N = 17)	Étude 2 (N = 20)	Étude 4 (N = 41)	Total (N = 78)
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anomalie du facteur de coagulation	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Anémie	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Neutropénie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Troubles cardiaques				
Myocardopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Surdité bilatérale	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Vertige	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Troubles oculaires				
Production de larmes accrue	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Troubles gastro-intestinaux				
Douleur abdominale	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Diarrhée	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (2,6)
Stomatite	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)

MedDRA ver. 15.1	Nombre (%) de patients			
	Étude 1 (N = 17)	Étude 2 (N = 20)	Étude 4 (N = 41)	Total (N = 78)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Asthénie	1 (5,9)	0 (0,0)	2 (4,9)	3 (3,8)
Malaise thoracique	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Extravasation	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Fatigue	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Pyrexie	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Infections et infestations				
Bactériurie asymptomatique	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Infection bactérienne	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Infection à virus BK	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (2,4)	2 (2,6)
Zona	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (2,6)
Impétigo	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Grippe	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Méningite à méningocoques	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Septicémie méningococcique	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Rhinopharyngite	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Péritonite	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Pyélonéphrite	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Fièvre Q	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Infection des voies urinaires	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (2,6)
Épreuves en laboratoire				
Baisse de l'hématocrite	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Baisse de l'hémoglobinémie	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Baisse de l'appétit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs				
Arthralgie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	2 (2,6)
Douleur aux extrémités	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Troubles du système nerveux				
Paresthésie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Tremblements	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Troubles de la reproduction et du sein				
Ménorragie	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)

MedDRA ver. 15.1	Nombre (%) de patients			
	Étude 1 (N = 17)	Étude 2 (N = 20)	Étude 4 (N = 41)	Total (N = 78)
Dyspnée d'effort	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Congestion nasale	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Douleur oropharyngée	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Rhinorrhée	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Alopécie	0 (0,0)	1 (5,0)	2 (4,9)	3 (3,8)
Dermatite	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Érythème	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Réaction de photosensibilité	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Prurit	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Éruption cutanée ^a	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	2 (2,6)
Dyschromie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)
Troubles vasculaires				
Hypotension	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Trouble veineux	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Thrombose veineuse	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,3)

^a Comprend éruption cutanée et éruption papuleuse.

L'étude 5 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).

Les réactions indésirables au médicament ci-dessous ont été signalées chez > 10 % des sujets de l'étude 5 sur le SHU atypique :

- Trois (16,8 %) infections virales des voies respiratoires (comprenant les termes privilégiés « infection virale des voies respiratoires », « infection virale des voies respiratoires supérieures » et « infection à virus respiratoire syncytial ») chez des patients âgés de 1 mois à < 12 ans
- Deux (11,8 %) éruptions cutanées chez des patients âgés de 1 mois à < 12 ans

Le **Tableau 8** résume les réactions indésirables au médicament survenues chez > 1 % à < 10 % des enfants inscrits à l'étude 5 sur le SHU atypique.

Tableau 8 : Incidence par patient des réactions indésirables au médicament survenues chez > 1 % et < 10 % des sujets inscrits à l'étude 5 sur le SHU atypique, chez les enfants âgés de 1 mois à < 12 ans et au total

MedDRA ver. 15.1	Nombre (%) de patients	
	1 mois à < 12 ans (n = 18)	Total (N = 22)
Troubles oculaires		
Écoulement oculaire	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Malaise abdominal	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Diarrhée	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)

MedDRA ver. 15.1	Nombre (%) de patients	
	1 mois à < 12 ans (n = 18)	Total (N = 22)
Dyspepsie	0 (0,0)	1 (4,5 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Éruption cutanée au point de perfusion	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Douleur	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Infections et infestations		
Otite	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Mycose	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Rhinopharyngite	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Infection à virus respiratoire syncytial	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Infection virale des voies respiratoires	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Troubles psychiatriques		
Agitation	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Troubles cutanés et sous-cutanés		
Alopécie	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Dermatite fessière	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)
Eczéma	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)

Une analyse des données recueillies de manière rétrospective sur les événements indésirables chez des enfants et des patients adultes inscrits à l'étude 3 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 3 sur le SHU atypique incluait 19 enfants 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 3 paraissait semblable à celle observée chez les patients adultes. Le **Tableau 9** présente les réactions indésirables au médicament les plus fréquemment signalées (≥ 15 %) chez les enfants.

Tableau 9 : Réactions indésirables survenues chez au moins 15 % des patients âgés de moins de 18 ans qui ont participé à l'étude 3 sur le SHU atypique

MedDRA ver. 11.0	< 2 ans (n = 5)	Nombre (%) de patients De 2 à < 12 ans (n = 10)	De 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)

^aComprend les termes privilégiés « infection des voies respiratoires supérieures » et « rhinopharyngite ».

Dans le cadre des études 1, 2 et 4, les réactions indésirables graves au médicament suivantes ont été signalées chez plus d'un patient : hypertension (y compris hypertension accélérée), infection à virus BK, zona et infection des voies urinaires.

Aucun décès n'a été signalé dans le cadre des études 1, 4 et 5. Un patient de l'étude 2 est décédé des suites d'une hémorragie gastro-intestinale. On a signalé deux décès dans le cadre de l'étude 3 en raison d'une dissection artérielle chez un patient et de complications par suite d'une maladie du greffon contre l'hôte et d'une aspergillose chez l'autre patient.

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**).

Le grade des EI n'a pas été consigné dans le cadre de l'examen rétrospectif des dossiers; par conséquent, il n'y a eu aucun signalement d'EIG dans le cadre de l'étude 3.

Réactions indésirables au médicament peu fréquentes observées dans le cadre des essais cliniques (< 1 %)

HPN

Les effets indésirables suivants ont été signalés par deux patients ou moins dans le cadre des essais cliniques sur Soliris (195 patients atteints d'HPN). Ces effets sont présentés en fonction de leur catégorie de fréquence : les effets fréquents sont ceux qui ont été signalés chez deux patients (1 %), et les effets peu fréquents sont ceux qui sont survenus chez un patient (< 1 %).

Troubles sanguins et lymphatiques : Fréquents : thrombocytopenie; Peu fréquents : coagulopathie

Troubles cardiaques : Peu fréquents : palpitations

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquents : acouphène, vertige

Troubles endocriniens : Peu fréquents : maladie de Basedow

Troubles oculaires : Peu fréquents : irritation conjonctivale, vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : Peu fréquents : distension abdominale, reflux gastro-œsophagien pathologique, douleur gingivale, selles peu fréquentes

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Fréquents : inconfort à la poitrine, réaction liée à la perfusion; Peu fréquents : œdème périphérique, douleur thoracique, œdème du visage, détérioration de la santé physique, syndrome pseudogrippal

Troubles hépatobiliaires : Peu fréquents : jaunisse

Troubles du système immunitaire : Peu fréquents : hypersensibilité

Infections et infestations : Fréquents : bronchite, infection gastro-intestinale, sepsie, choc septique; Peu fréquents : influenza, abcès, cellulite, infection fongique, infection gingivale, infection à hemophilus, infection des voies respiratoires inférieures, septicémie méningococcique, infection à *Neisseria*, sinusite

Épreuves en laboratoire : Peu fréquents : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux de gamma-glutamyltransférase

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquents : anorexie, diminution de l'appétit

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Fréquents : dorsalgie, douleur musculosquelettique; Peu fréquents : douleur osseuse, œdème articulaire, spasmes musculaires, trismus

Tumeur bénigne, maligne et non précisée : Peu fréquents : mélanome malin, syndrome myélodysplasique

Troubles du système nerveux : Fréquents : paresthésie; Peu fréquents : syncope

Troubles psychiatriques : Fréquents : dépression; Peu fréquents : anxiété, insomnie, changements d'humeur, trouble du sommeil

Troubles rénaux et urinaires : Fréquents : dysurie; Peu fréquents : insuffisance rénale

Troubles de la reproduction et du sein : Peu fréquents : troubles menstruels

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Fréquents : congestion nasale, irritation de la gorge; Peu fréquents : rhinorrhée, épistaxis

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Fréquents : peau sèche, éruption cutanée; Peu fréquents : hyperhidrose, pétéchies, dépigmentation de la peau, urticaire

Troubles vasculaires : Peu fréquents : hématome, bouffées de chaleur, hypotension artérielle

Dans le cadre des essais cliniques sur l'HPN, trois patientes sont devenues enceintes pendant qu'elles recevaient le traitement par Soliris; conformément au protocole, elles ont toutes cessé de recevoir le traitement. Une grossesse a été menée à terme et le bébé mis au monde était en bonne santé. Les femmes capables de devenir enceintes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement.

Des grossesses ont été signalées après la mise en marché du produit (consulter la section **Populations particulières, Grossesse**). Certains renseignements sont manquants concernant certains fœtus ou embryons.

SHU atypique

Sans objet

Résultats anormaux d'ordre hématologique et de biochimie clinique

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 10**). 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 10 : 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 3/140 (2,1 %) patients atteints d'HPN et traités par Soliris et chez 1/44 (2,3 %) patients 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.

Réactions indésirables au médicament après la mise en marché du produit

En général, les données d'innocuité issues des signalements spontanés après la mise en marché du produit pour l'HPN 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 acquise après la mise en marché du produit concernant l'administration de Soliris en cas de SHU atypique est limitée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicamenteuses

On ne connaît aucune interaction médicamenteuse à l'heure actuelle.

Interactions avec les aliments

On ne connaît aucune interaction avec les aliments à l'heure actuelle.

Interactions médicament-produits à base de plantes médicinales

On ne connaît aucune interaction médicament-produits à base de plantes médicinales à l'heure actuelle.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On ne connaît aucune interaction médicament-épreuves de laboratoire à l'heure actuelle.

Interactions médicament-mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations relatives à la posologie

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

Posologie recommandée et modification posologique

Schéma posologique recommandé - HPN

Le traitement par Soliris se déroule 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

Pour les patients âgés de 18 ans et plus, le traitement par Soliris se déroule comme suit :

- 900 mg chaque semaine pendant les quatre premières semaines, suivis de
- 1 200 mg pour la cinquième dose une semaine plus tard, et
- 1 200 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 11) :

Tableau 11 : 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	1 200 mg à la semaine 5; puis 1 200 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
--------------------------	--------------------------------	--

Le schéma posologique vise à atteindre une concentration minimale supérieure à 50-100 µg/ml de Soliris et, en fonction de l'expérience clinique, la durée pendant laquelle cette concentration minimale devrait être maintenue.

Soliris doit être administré aux moments recommandés d'administration du schéma posologique, ou au cours des deux jours précédant ou suivant ces moments.

Une dose complémentaire de Soliris doit être administrée en cas de soutien concomitant par traitement sérique (plasmaphérèse (PP) ou échange plasmatique (EP); ou perfusion de plasma frais congelé) (**Tableau 12**). Cette dose supplémentaire administrée après un traitement sérique vise à rétablir et à maintenir la concentration plasmatique au-dessus de 50 à 100 µg/ml.

Tableau 12 : Dose complémentaire de Soliris à la suite d'un traitement sérique

Type de traitement	Dose de Soliris la plus récente	Dose de Soliris administrée avec chaque traitement sérique	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 sériques pendant le traitement par éculizumab

Les doses recommandées aux Tableaux 11 et 12 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**).

Ajustements ou arrêt de l'administration de la dose

Un schéma posologique fixe a été étudié dans le cadre des études cliniques sur l'HPN et le SHU atypique. En cas d'oubli d'une dose, il faut reprendre l'horaire d'administration habituel dès que possible. Il est recommandé d'administrer une dose complémentaire lorsque Soliris est administré à des patients atteints du SHU atypique qui reçoivent des perfusions ou des échanges plasmatiques (consulter la section **Posologie et administration**).

Arrêt du traitement : veuillez consulter la section *Surveillance après l'arrêt du traitement* ci-dessus.

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. Il faut 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.

Reconstitution :

Soliris doit être dilué afin d'atteindre un mélange ayant une concentration finale de 5 mg/ml en suivant 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 dextrose à 5 % dans l'eau 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 13**). 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. Étant donné que le produit ne contient pas d'agents de conservation, il faut jeter toute portion inutilisée restante demeurée dans le flacon.
- Avant l'administration, il faut laisser le mélange atteindre la température ambiante (se situant entre 18° et 25 °C, ou 64 et 77 °F). Il ne faut pas chauffer le mélange dans un four à micro-ondes ou à l'aide de sources de chaleur, mais utiliser la température de l'air ambiant. Le mélange de Soliris doit faire l'objet d'un examen visuel afin de déceler toute particule en suspension ou décoloration avant l'administration.

Tableau 13 : Reconstitution de Soliris

Dose	Volume du flacon	Volume de diluant	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
1 200 mg	30 ml x 4	120 ml	240 ml	5 mg/ml

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 la prise en charge d'un surdosage soupçonné, téléphoner au centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Une mutation génétique chez les patients atteints d'HPN entraîne la formation de populations de cellules sanguines anormales qui ne possèdent pas les inhibiteurs de la voie terminale du complément (connues sous le nom de cellules HPN), ce qui rend les globules rouges HPN constamment sensibles à la destruction induite par la voie terminale du complément. L'hémolyse intravasculaire subséquente est le signe le plus important de la maladie chez les patients atteints d'HPN. La destruction et l'élimination de ces cellules HPN entraînent de faibles numérations globulaires (anémie), ainsi que de la fatigue, de la difficulté à fonctionner, une douleur, une urine foncée, un essoufflement et des caillots sanguins.

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. Soliris inhibe l'hémolyse intravasculaire induite par la voie terminale du complément chez les patients atteints d'HPN.

Le SHU atypique se caractérise par la perturbation de la régulation de l'activité du complément, ce qui entraîne l'activation non maîtrisée de la voie terminale du complément et donc l'activation des plaquettes, des lésions aux cellules endothéliales et la microangiopathie thrombotique.

Pharmacodynamie

Groupe pharmacothérapeutique : Immunomodulateurs, code ATC : L04AA25. Soliris est un anticorps monoclonal IgG2/4κ recombinant humanisé qui se lie à la protéine C5 du complément humain et inhibe l'activation de la voie terminale du complément. L'anticorps Soliris 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. Soliris 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.

Soliris 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.

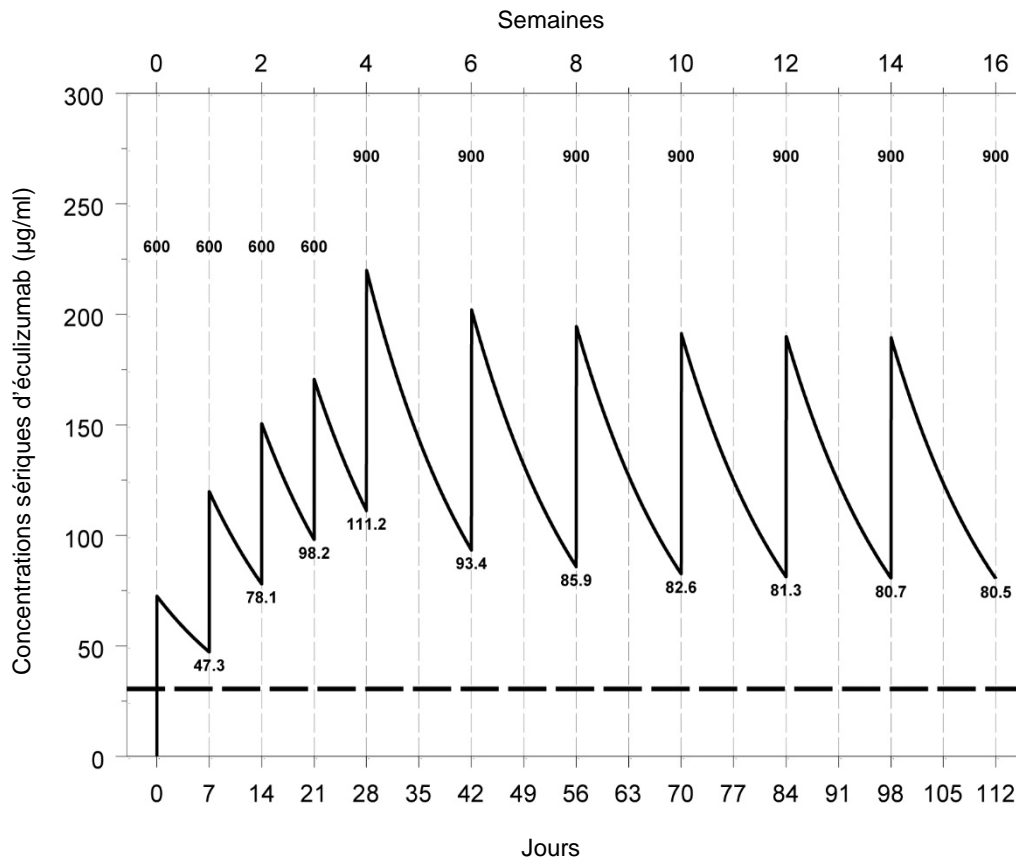
Pharmacocinétique

HPN

Chez 40 patients atteints d'HPN, les paramètres pharmacocinétiques ont été estimés au moyen d'un modèle à un compartiment comme étant une approximation de la disposition complexe des anticorps monoclonaux après l'administration de multiples doses. La clairance moyenne était de $0,28 \pm 0,12$ ml/h/kg, le volume moyen de distribution était de $110,3 \pm 17,9$ ml/kg et la demi-vie d'élimination moyenne était de $11,3 \pm 3,4$ jours. Selon ces approximations, l'état d'équilibre devrait être atteint autour de 49 à 64 jours et s'accompagne d'une accumulation du double environ pendant cette période.

L'activité pharmacodynamique est directement liée aux concentrations sériques d'éculizumab, et le maintien de concentrations minimales au-dessus de ≥ 35 µg/ml entraîne un blocage pratiquement complet de l'activité hémolytique chez la majorité des patients.

Figure 1 : Profil sérique d'une perfusion i.v. de Soliris estimé au moyen d'un modèle à un compartiment (paramètres pharmacocinétiques : $V_{dist} = 110,3$ ml/kg; demi-vie = 11,3 jours, poids corporel = $75 \pm 11,8$ kg)



Les concentrations sériques minimales de Soliris augmentent progressivement pendant la période d'induction de cinq semaines où Soliris est administré à raison de 600 mg chaque semaine pendant quatre semaines, et passent de 47,3 µg/ml une semaine après la première dose à 111,2 µg/ml une semaine après la quatrième dose de 600 mg. La dernière dose de la période d'induction est de 900 mg et est administrée une semaine plus tard. Les concentrations sériques minimales de Soliris diminuent ensuite lentement pour atteindre environ 80 µg/ml pendant la période d'entretien de l'administration du médicament (équilibre) où Soliris est administré à raison de 900 mg toutes les deux semaines.

Dans le cadre des essais cliniques, les patients qui se situaient dans le quartile de poids le plus faible ont présenté les plus fortes concentrations sériques minimales médianes de Soliris. Même si l'analyse des données d'innocuité par quartile de poids démontre que les patients se situant dans le quartile de poids le plus faible ne semblent pas présenter de risque accru, la prudence est de mise lors de l'interprétation des résultats. Comme c'est le cas de tous les patients traités par Soliris, les patients de faible poids doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Le schéma posologique recommandé pour Soliris a été conçu afin de maintenir une concentration sérique seuil de Soliris supérieure à environ 35 µg/ml afin d'inhiber l'activation de la voie terminale du complément chez les patients qui reçoivent le traitement.

Une deuxième analyse pharmacocinétique de population a été menée avec un modèle standard à un compartiment sur les données de pharmacocinétique à doses multiples obtenues auprès de 57 patients atteints du SHU atypique recevant le schéma recommandé de Soliris dans le cadre des études 1, 2 et 3. Dans ce modèle, la clairance de Soliris pour un patient adulte atteint du SHU atypique et pesant 70 kg était de 14,6 ml/h et le volume de distribution était de 6,14 l. La demi-vie d'élimination était de 291 heures (environ 12,1 jours).

La clairance et la demi-vie de l'éculizumab ont également été évaluées durant les traitements par échange plasmatique. L'échange plasmatique a permis d'augmenter la clairance de l'éculizumab à 3 660 ml/h et de réduire la demi-vie à 1,26 heure. Il est recommandé d'administrer une dose complémentaire lorsque Soliris est administré à des patients atteints du SHU atypique qui reçoivent des perfusions ou des échanges plasmatiques (consulter la section **Schémas posologiques recommandés**).

Tous les patients atteints du SHU atypique et traités par Soliris ont présenté une baisse rapide et soutenue de l'activité de la voie terminale du complément lorsque Soliris était administré selon les recommandations. Chez les patients atteints du SHU atypique, l'activité pharmacodynamique est directement liée aux concentrations sériques d'éculizumab, et le maintien de concentrations minimales d'environ 50-100 microgrammes/ml entraîne un blocage pratiquement complet de l'activité de la voie terminale du complément, et ce, chez tous les patients atteints du SHU atypique.

L'évaluation de la pharmacocinétique de Soliris au sein de populations particulières de patients divisés en fonction du sexe, de la race, de l'âge (personnes âgées) ou de la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique n'a pas fait l'objet d'études spécialisées. Les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) et les patients atteints d'une insuffisance rénale ont été inclus aux études cliniques sur le SHU atypique (consulter la section **Études cliniques**). L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge, le sexe, la race et la fonction rénale n'ont aucune incidence sur la pharmacocinétique de l'éculizumab. Toutefois, la sensibilité de ce modèle pharmacocinétique à compartiment unique n'a pas été évaluée pour ce qui est de détecter l'influence de tous ces facteurs.

Absorption, distribution, métabolisme et excrétion: Soliris n'a pas fait l'objet d'études particulières chez l'humain pour évaluer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion.

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.

Métabolisme : Les anticorps humains subissent une digestion par endocytose dans les cellules du système réticulo-endothélial. L'écilizumab 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.

Excrétion : L'évaluation des voies hépatique, rénale, pulmonaire ou gastro-intestinale d'excrétion ou d'élimination de Soliris n'a pas fait l'objet d'études particulières. Dans les reins normaux, les anticorps ne sont pas excrétés et sont exclus par filtration en fonction de leur taille.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les flacons de Soliris doivent être conservés dans leur boîte originale jusqu'au moment de leur 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 maintenus 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 au-delà de la date de péremption indiquée sur la boîte. Consulter la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** : consulter la section **Reconstitution** pour obtenir des renseignements sur la stabilité et l'entreposage des solutions de Soliris diluées.

NE PAS CONGELER. NE PAS AGITER.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Soliris est une solution stérile, transparente, 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'écilizumab, 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'écilizumab stérile et sans agent de conservation dosée à 10 mg/ml. Chaque boîte contient un flacon.

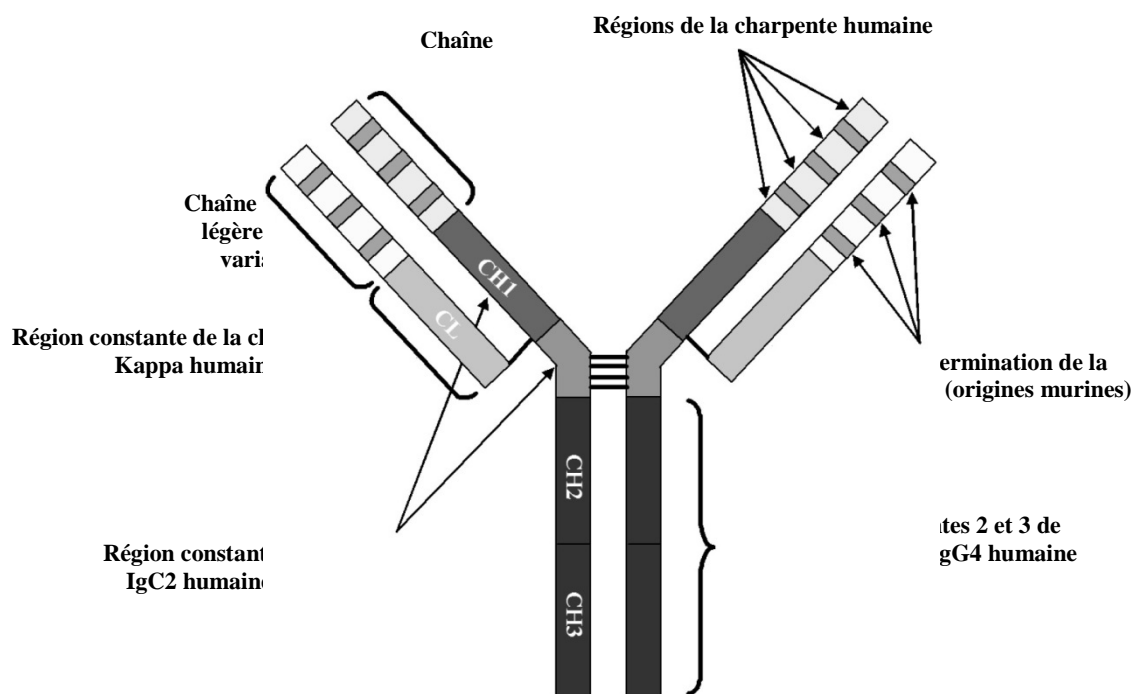
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : **éculizumab**

Formule moléculaire :



Caractéristiques du produit

Soliris est une préparation à base d'éculizumab, un anticorps monoclonal IgG2/4 κ 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 virale

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

ESSAIS CLINIQUES

HPN

Une étude de 26 semaines à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (étude 1 sur l'HPN) a été menée auprès de patients atteints d'HPN et présentant une hémolyse afin de déterminer l'innocuité et l'efficacité de Soliris; les patients atteints d'HPN ont également reçu un traitement par Soliris dans le cadre d'une étude de 52 semaines à un seul groupe de traitement (étude 2 sur l'HPN); ainsi que dans le cadre d'une étude de prolongation à long terme (étude de prolongation sur l'HPN). Les patients ont reçu un vaccin antiméningococcique avant de recevoir Soliris. Dans toutes les études, la dose du médicament à l'étude, Soliris, était de 600 mg administrée tous les 7 ± 2 jours pendant quatre semaines, suivie d'une dose de 900 mg administrée 7 ± 2 jours plus tard, puis d'une dose de 900 mg tous les 14 ± 2 jours jusqu'à la fin de l'étude. Soliris était administré par voie intraveineuse au cours d'une période de 25 à 45 minutes.

Dans le cadre de l'étude 1 sur l'HPN (TRIUMPH), 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 14**). Dans le cadre d'une non contrôlée, l'étude 2 sur l'HPN (SHEPHERD), 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 14**.

Tableau 14 : Données démographiques et caractéristiques des patients ayant participé aux études 1 et 2 sur l'HPN

Paramètre	Étude 1 sur l'HPN		Étude 2 sur l'HPN
	Placebo n = 44	Soliris n = 43	Soliris N = 97
Âge moyen (écart type) Intervalle	38,4 (13,4) (18,0, 78,0)	42,1 (15,5) (20,0, 85,0)	41,1 (14,4) (18,0, 78,0)
Sexe – Femmes (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Antécédents d'anémie aplasique ou SMD* (%)	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)	S.O.
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)

* syndromes myélodysplasiques

Dans le cadre de l'étude TRIUMPH (étude 1 sur l'HPN), 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 15**). Ces effets ont été observés chez des patients de chacune des trois strates de transfusions 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 16**). 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 SHEPHERD (étude 2 sur l'HPN), 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 17**).

Tableau 15 : Résultats sur l'efficacité de l'étude 1 sur l'HPN

	Étude 1 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, 886 544)	58 587 (32 417, 792 006)	< 0,001 ^b
Médiane de l'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

(a) Valeur *p* calculée à l'aide de la méthode exacte de Fisher

(b) Valeur *p* calculée à l'aide du test de Wilcoxon

(c) ASC de la LDH : Pour l'étude 1 sur l'HPN, l'ASC de la LDH a été calculée à l'aide de la règle du trapèze pour les valeurs réelles de LDH

(d) Taille de l'effet FACIT : Pour l'étude 1 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

(e) Valeur *p* calculée à l'aide du test t bilatéral

Tableau 16 : Résultats sur l'efficacité de l'étude 1 sur l'HPN par strate de transfusions

Mesure du résultat	Strate de transfusions ^a	Placebo (N)	Soliris (N)	Valeur <i>p</i>
Pourcentage de patients présentant une stabilisation du taux d'hémoglobine à la fin de l'étude (%) (N)	Ensemble	0 (44)	49 (43)	< 0,001 ^b
	4 à 14 unités	0 (15)	80 (15)	< 0,001 ^b
	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)	Ensemble	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)	Ensemble	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)	Ensemble	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) (38 341, 792 006)	< 0,001 ^c

Mesure du résultat	Strate de transfusions ^a	Placebo (N)	Soliris (N)	Valeur <i>p</i>
	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

(a) Strates de transfusions fondées sur les données de transfusion des 12 mois précédant la phase de sélection de l'étude

(b) Valeur *p* calculée à l'aide de la méthode exacte de Fisher; ns = non significatif ($P > 0,05$)

(c) Valeur *p* calculée à l'aide du test de Wilcoxon

Tableau 17 : Résultats sur l'efficacité de l'étude 2 sur l'HPN

	Étude 2 sur l'HPN ^a	
	Soliris N = 97	Valeur <i>p</i>
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 (-1 788 824, -74 498)	< 0,001 ^b
Médiane de l'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

(a) Les résultats issus de l'étude 2 sur l'HPN se fondent sur les comparaisons antérieures au traitement par rapport aux comparaisons ultérieures au traitement.

(b) Valeur *p* calculée à l'aide du test de Wilcoxon pour observations appariées

(c) ASC de la LDH : Pour l'étude 2 sur l'HPN, l'ASC de la LDH a été calculée à l'aide de la règle du trapèze pour les variations du taux de LDH par rapport aux valeurs initiales.

(d) Taille de l'effet FACIT : Pour l'étude 2 sur l'HPN, la taille de l'effet se fonde sur la variation par rapport aux valeurs initiales.

(e) Valeur *p* calculée à l'aide du test t bilatéral

Des 195 patients ayant participé à l'origine aux études 1 et 2 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 16**). La plupart des patients ont toutefois reçu des anticoagulants concomitants; l'effet du sevrage 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 18 : 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

	Étude de prolongation sur l'HPN (Toutes études combinées)
Période précédant le traitement	
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 ($p < 0,001$) ^a

(a) Valeur p calculée à l'aide du test de Wilcoxon pour observations appariées (non paramétrique)

SHU atypique

Quatre études prospectives à un seul groupe (études 1, 2, 4 et 5) sur le SHU atypique 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. Dans toutes ces études, la dose de Soliris chez les patients adultes et adolescents était de 900 mg administrée tous les 7 ± 2 jours pendant quatre semaines, suivie d'une dose de 1200 mg administrée 7 ± 2 jours plus tard, puis d'une dose de 1 200 mg tous les 14 ± 2 jours jusqu'à la fin de l'étude.

L'étude 3 sur le SHU atypique était un examen rétrospectif des dossiers. Le schéma posologique pour les enfants pesant moins de 40 kg ayant participé à l'étude 5 sur le SHU atypique était fondé sur le poids corporel (consulter la section **Posologie et administration**).

- 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
- normalisation hématologique (*maintien des numérations plaquettaires normales et du taux de LDH normal pendant au moins quatre semaines*)
- 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*)
- 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*)
- 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 nouvelles dialyses requises par patient par jour*).

SHU atypique résistant à la plasmaphérèse ou à la plasmathérapie (étude 1 sur le SHU atypique)

Cela correspond aux patients inscrits à l'étude 1 sur le SHU atypique qui ont présenté des signes de microangiopathie thrombotique (MAT) malgré l'administration d'au moins quatre traitements de plasmaphérèse ou plasmathérapie au cours de la semaine précédant la sélection. Un patient n'a reçu aucune plasmaphérèse ni 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 (l'âge variait entre 17 et 68 ans). Les patients inscrits à l'étude 1 sur le SHU atypique 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 1 sur le SHU atypique.

Tableau 19 : Caractéristiques de départ des patients inscrits à l'étude 1 sur le SHU atypique

Paramètre	Étude 1 sur le SHU atypique 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 (min., max.)	< 1 (< 1, 4)
Numération plaquettaire initiale ($\times 10^9/L$), médiane (intervalle)	118 (62, 161)
Taux de LDH initial (U/L), médiane (variation)	269 (134, 634)

Les patients inscrits à l'étude 1 sur le SHU atypique ont reçu Soliris pendant au moins 26 semaines. Or, la durée médiane du traitement par Soliris était d'environ 100 semaines dans cette étude (intervalle : 2 semaines à 145 semaines). Le paramètre principal était les variations de la numération plaquettaire par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 26.

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.

Après le début de l'administration de Soliris, on a observé une réduction de l'activité de la voie terminale du complément et une augmentation de la numération plaquettaire par rapport aux valeurs initiales. Soliris a réduit les signes de l'activité de la MAT induite par le complément, comme l'indique l'augmentation des numérations plaquettaires moyennes (\pm écart type), du début de l'étude à 26 semaines. Dans le cadre de l'étude 1 sur le SHU atypique, la numération plaquettaire moyenne 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 20** présente un résumé des résultats sur l'efficacité de l'étude 1 sur le SHU atypique.

Tableau 20 : Résultats sur l'efficacité de l'étude 1 sur le SHU atypique

Paramètre d'efficacité	Étude 1 sur le SHU atypique à 26 semaines ¹ N = 17	Étude 1 sur le SHU atypique à 2 ans ² N = 17
Normalisation de la numération plaquettaire ³	14 (82)	15 (88)
Réponse complète de la MAT, n (%)	11 (65)	13 (77)
Durée médiane de la réponse complète de la MAT, semaines (intervalle)	38 (25; 56)	99 (25; 139)

Paramètre d'efficacité	Étude 1 sur le SHU atypique à 26 semaines ¹ N = 17	Étude 1 sur le SHU atypique à 2 ans ² N = 17
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)
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)

¹. À la clôture de la collecte des données (le 8 septembre 2010).

². À la clôture de la collecte des données (le 20 avril 2012).

³. Définition d'une numération plaquettaire normale : $\geq 150 \times 10^9/L$.

SHU atypique sensible à la plasmaphérèse ou plasmathérapie (étude 2 sur le SHU atypique)

L'étude 2 sur le SHU atypique a permis de recruter des patients recevant une plasmaphérèse ou plasmathérapie chronique ne présentant généralement pas de signes hématologiques de microangiopathie thrombotique (MAT) active. Tous les patients avaient reçu une infusion de plasma 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 2 sur le SHU atypique. L'âge médian des patients était de 28 ans (l'âge variait de 13 à 63 ans). Les patients inscrits à l'étude 2 sur le SHU atypique devaient présenter un taux d'activité d'ADAMTS-13 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 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 2 sur le SHU atypique.

Tableau 21 : Caractéristiques de départ des patients inscrits à l'étude 2 sur le SHU atypique

Paramètre	Étude 2 sur le SHU atypique N = 20
Mois écoulés entre le diagnostic de SHU atypique et la sélection, médiane (intervalle)	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 inscrits à l'étude 2 sur le SHU atypique ont reçu Soliris pendant au moins 26 semaines. Le paramètre principal était l'état sans événements de MAT, défini comme suit : aucune diminution de la

numération plaquettaire > 25 % ET aucune plasmathérapie ni plasmaphérèse ET aucune nouvelle dialyse pendant 12 semaines consécutives en cours d'étude. Lors de l'étude 2 sur le SHU atypique, la durée médiane du traitement par Soliris était d'environ 114 semaines (intervalle : de 26 à 129 semaines).

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 terminale 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, soit une augmentation de la numération plaquettaire moyenne à 26 semaines par rapport au départ. Les numérations plaquettaires se sont maintenues à des taux normaux malgré l'élimination de la plasmathérapie ou 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 22** présente un résumé des résultats sur l'efficacité de l'étude 2 sur le SHU atypique.

Tableau 22 : Résultats sur l'efficacité de l'étude 2 sur le SHU atypique

Paramètre d'efficacité	Étude 2 sur le SHU atypique à 26 semaines ¹ N = 20	Étude 2 sur le SHU atypique à 2 ans ² 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 ⁴ , n (%)	18 (90)	18 (90)
Durée médiane de la normalisation hématologique, semaines (intervalle) ³	38 (22; 52)	114 (33; 125)

¹. À la clôture de la collecte des données (le 8 septembre 2010).

². À la clôture de la collecte des données (le 20 avril 2012).

³. Calculée chaque jour de mesure suivant une dose (à l'exception des jours 1 à 4) à l'aide d'une mesure répétée ANOVA.

⁴. Dans l'étude 2 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 ou plasmaphérèse.

Dans les études 1, 2 et 4, 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 5 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.

Examen rétrospectif des dossiers de patients atteints du SHU atypique (étude 3 sur le SHU atypique)

Des analyses exploratoires ont été menées dans le cadre de l'examen rétrospectif des dossiers (étude 3 sur le SHU atypique) 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 3 sur le SHU atypique. 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 enfants présentaient une mutation identifiée du facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps dirigés contre celui-ci. Quatre-vingt-neuf pour cent (17/19, 89 %) de ces enfants ont atteint une normalisation de la numération globulaire et 42 % (8/19) 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 23 : Résultats sur l'efficacité des enfants de l'étude 3 sur le SHU atypique

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 ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) ²	2 (40)	6 (60)	1 (25)	9 (47)
Normalisation de la numération plaquettaire, n (%) ¹	4 (80)	10 (100)	3 (75)	17 (89)
Taux quotidien d'interventions liées à la MAT, médiane (intervalle)				
Avant l'éculizumab	1 (0; 2)	< 1 (0,07; 1,46)	<1 (0; 1)	0,31 (0,00; 2,38)
Sous éculizumab	< 1 (0; < 1)	0 (0; < 1)	0 (0; < 1)	0,00 (0,00 ; 0,08)

¹ Définition 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.

² 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.

Patients adultes atteints de SHU atypique (étude 4 sur le SHU atypique)

Des patients présentant des signes de microangiopathie thrombotique étaient inscrits à l'étude 4 sur le SHU atypique. 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 (LIN), 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. L'âge médian des patients était de 35 ans (intervalle : de 18 à 80 ans). Les patients inscrits à l'étude 4 sur le SHU atypique devaient présenter un taux d'activité d'ADAMTS-13 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. Avant l'administration de l'éculizumab, 35 patients au total avaient reçu de la plasmathérapie ou plasmaphérèse. Le Tableau 24 présente un résumé des caractéristiques cliniques et liées à la maladie, importantes au début de l'étude pour les patients inscrits à l'étude 4 sur le SHU atypique.

Tableau 24 : Caractéristiques initiales des patients inscrits à l'étude 4 sur le SHU atypique

Paramètre	Étude 4 sur le SHU atypique 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 ($\times 10^9/L$), médiane (intervalle)	125 (16-332)
Taux de LDH (U/L), médiane (intervalle)	375 (131 – 3318)

Les patients de l'étude 4 sur le SHU atypique ont reçu Soliris pendant 26 semaines minimum. Le critère d'évaluation primaire de la soumission 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. Lors de l'étude 4 sur le SHU atypique, la durée médiane du traitement par Soliris était d'environ 50 semaines (intervalle : de 13 à 86 semaines).

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 DFGe, s'est améliorée sous Soliris. Le DFGe 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 4 sur le SHU atypique, 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** présente un résumé des résultats sur l'efficacité de l'étude 4 sur le SHU atypique.

Tableau 25 : Résultats sur l'efficacité de l'étude 4 sur le SHU atypique

Paramètre d'efficacité	Étude 4 sur le SHU atypique (N = 41)
Normalisation de la numération plaquettaire ¹	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)
Patients présentant une amélioration du DFGe ≥ 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)

¹Définition de la numération plaquettaire normale : $\geq 150 \times 10^9/L$.

Enfants et adolescents atteints de SHU atypique (étude 5 sur le SHU atypique)

L'étude 5 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 (LIN), des signes d'hémolyse tels qu'une hausse du taux sérique de LDH, un taux de créatinine sérique situé au 97^e percentile ou plus pour leur âge et l'absence d'un besoin de dialyse chronique. L'âge médian des patients était de 6,5 ans (intervalle : de 5 mois à 17 ans). Les patients inscrits à l'étude 5 sur le SHU atypique devaient présenter un taux d'activité d'ADAMTS-13 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. Avant l'administration de l'éculizumab, 10 patients au total avaient reçu de la plasmathérapie ou plasmaphérèse. Le **Tableau 26** présente un résumé des caractéristiques cliniques et

liées à la maladie, importantes au début de l'étude pour les patients inscrits à l'étude 5 sur le SHU atypique.

Tableau 26 : Caractéristiques initiales des patients inscrits à l'étude 5 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 (0,03-8)	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 ($\times 10^9/L$), médiane (intervalle)	110 (19-146)	91 (19-146)
Taux de LDH (U/L), médiane (intervalle)	1510 (282-7164)	1244 (282-7164)

Les patients de l'étude 5 sur le SHU atypique ont reçu Soliris pendant 26 semaines minimum. 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 $\geq 25\%$ 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. Lors de l'étude 5 sur le SHU atypique, la durée médiane du traitement par Soliris était d'environ 44 semaines (intervalle : de 1 dose à 88 semaines).

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 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, comme l'a indiqué la hausse de la numération plaquettaire moyenne observée entre le point de départ et 26 semaines. la numération plaquettaire moyenne (± 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 5 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 27** présente un résumé des résultats sur l'efficacité de l'étude 5 sur le SHU atypique.

Tableau 27 : Résultats sur l'efficacité de l'étude 5 sur le SHU atypique

Paramètre d'efficacité	Patients de 1 mois à < 12 ans (n = 18)	Tous les patients (N = 22)
Normalisation de la numération plaquettaire ¹		21 (96 %)
Réponse complète de la MAT, n (%)	11 (61)	14 (64)
IC à 95 %	36, 83	41, 83
Durée médiane de la normalisation hématologique, semaines (intervalle) ²	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 (%)	14 (78)	18 (82)
Durée médiane de la normalisation hématologique complète, semaines (intervalle)	38 (14, 77)	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)

¹ Définition de la numération plaquettaire normale : $\geq 150 \times 10^9/L$.

² À la clôture de la collecte des données (le 12 octobre 2012).

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DÉTAILLÉE

Les anticorps endogènes humains sont généralement distribués dans les espaces vasculaire et extravasculaire par des mécanismes dominés par la convection, l'endocytose en phase liquide, l'endocytose induite par les récepteurs et leur interaction avec les récepteurs FcRn². Puisque Soliris est un anticorps monoclonal humanisé, sa distribution devrait être semblable à celle observée pour les autres

anticorps endogènes humains. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que le volume de distribution de Soliris est environ équivalent à celui du plasma. La quantité de Soliris associée aux protéines plasmatiques autres que C5 et les effets de la liaison aux protéines plasmatiques sur la distribution de l'écilizumab n'ont pas été déterminés. Or, la population du modèle pharmacocinétique actuel ne permet pas de les prévoir non plus.

Soliris est uniquement composé d'acides aminés naturels et l'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. Le catabolisme est inversement proportionnel à l'affinité des récepteurs FcRn³.

Aucune étude clinique n'a précisément porté sur les voies spécifiques d'élimination de l'écilizumab. En raison de sa taille moléculaire, l'écilizumab (148 kDa), comme les autres immunoglobulines, ne devrait pas être éliminé par filtration rénale.

Aucune étude clinique n'a précisément porté sur les effets de l'âge, de la race, du sexe ou de l'état métabolique (insuffisance rénale ou hépatique) sur la pharmacocinétique de Soliris. Les algorithmes statistiques appliqués au modèle regroupé de pharmacocinétique et pharmacodynamie ne laissaient pas entendre de corrélation statistique entre l'âge, la race ou le sexe et les paramètres pharmacocinétiques concernant le devenir de l'écilizumab. Les algorithmes statistiques appliqués au modèle regroupé de pharmacocinétique et pharmacodynamie ne laissaient pas entendre de corrélation statistique entre l'âge, la race ou le sexe et les paramètres pharmacocinétiques concernant le devenir de l'écilizumab (élimination et volume de distribution).

Les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) et les patients atteints d'une insuffisance rénale ont été inclus aux études cliniques sur le SHU atypique (consulter la section **Essais cliniques**). L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge, le sexe, la race et la fonction rénale n'ont aucune incidence sur la pharmacocinétique de l'écilizumab. Par ailleurs, la sensibilité du présent modèle pharmacocinétique à un seul compartiment n'a pas été évaluée pour ce qui est de détecter l'influence de tous ces facteurs.

Comme les immunoglobulines endogènes, Soliris se compose d'acides aminés naturels et ne fait pas l'objet d'une transformation métabolique par les enzymes CYP. Par conséquent, on ne prévoit observer aucune variation de la pharmacocinétique de Soliris en fonction du tabagisme, des médicaments concomitants, du polymorphisme génétique ou de l'alimentation.

Aucune interaction apparente entre Soliris et les autres produits médicamenteux n'a été observée pour les six indications étudiées, dans lesquelles les patients ont reçu de nombreux médicaments concomitants. L'administration de Soliris de façon concomitante à d'autres médicaments n'a produit aucun changement important dans son profil pharmacocinétique.

Tableau 28 : Effet de l'administration concomitante et des effets aléatoires individuels sur l'élimination et le volume de distribution (données prospectives des études 1 et 2 sur le SHU atypique)

Effet aléatoire individuel sur l'élimination									
Agent	NON				OUI				Valeur p*
	n	Médiane	I95	S95	n	Médiane	I95	S95	
Antihypertenseur	22	0,0195	-0,0793	0,1183	15	0,0174	-0,1156	0,1503	0,4478
ASE	15	0,0174	-0,0286	0,0633	22	0,0195	-0,0963	0,1352	0,7842
Immuno-suppresseur	22	0,0176	-0,0668	0,1020	15	0,0267	-0,1045	0,1579	0,7340
Effet aléatoire individuel sur le volume de distribution									
Agent	NON				OUI				Valeur p*
	n	Médiane	I95	S95	n	Médiane	I95	S95	
Antihypertenseur	22	-0,0671	-0,1423	0,0080	15	0,0981	-0,0239	0,2201	0,5995
ASE	15	0,0568	-0,0342	0,1478	22	-0,0165	-0,1238	0,0908	0,4482
Immuno-suppresseur	22	0,0591	-0,0344	0,1526	15	-0,0478	-0,1658	0,0702	0,7899

ASE : agent stimulant l'érythropoïèse; n : nombre de patients; I95/S95 : limites inférieures et supérieures de la confiance à 95 % pour la médiane; * : test t de Welch modifié, à deux échantillons

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

On a évalué le profil pharmacodynamique de l'éculizumab à l'aide d'une épreuve sérologique d'hémolyse du complément *in vitro* mesurant le degré d'inhibition de la voie terminale du complément dans le sérum des patients qui reçoivent Soliris. L'administration de Soliris a entraîné une réduction rapide et durable de l'activité de la voie terminale du complément. Des concentrations sériques d'éculizumab d'environ 35 µg/ml suffisent à inhiber pratiquement complètement l'hémolyse intravasculaire induite par la voie terminale du complément chez les patients atteints d'HPN.

L'administration de Soliris, pendant une phase initiale et une phase d'entretien, à raison de 600 mg/semaine pendant les quatre premières semaines et de 900 mg la cinquième semaine de la phase initiale, puis à une dose d'entretien de 900 mg toutes les deux semaines a entraîné une réduction rapide et durable de l'activité hémolytique induite par le complément. Soliris, lorsqu'administré selon les recommandations, atteint une concentration sanguine suffisante pour bloquer complètement l'hémolyse en moins de 60 minutes. De plus, la destruction des globules rouges diminue de façon importante dès la première semaine, comme l'indique le taux de lactate déshydrogénase⁴. Dans le cadre de l'étude de phase III menée auprès de patients atteints d'HPN (étude 1 sur l'HPN), le schéma posologique était suffisant pour obtenir une concentration plasmatique de Soliris capable de bloquer pratiquement complètement l'activation de la voie terminale du complément chez 39/40 patients pendant toute la période de l'étude de 26 semaines, démontrant ainsi que le schéma posologique proposé est adéquat.

Dans le cadre de l'étude de prolongation sur l'HPN, un modèle de distribution de Weibull a servi à étudier le lien pharmacocinétique/pharmacodynamique dans l'analyse effectuée auprès de 15 patients densément échantillonnés à l'équilibre, et pour toutes les données de pharmacocinétique/pharmacodynamique combinées pour l'HPN. Comme le montre le **Tableau 29**, cette

analyse comprenait des données obtenues auprès de 141 patients uniques atteints d'HPN (40 patients traités par Soliris dans le cadre de l'étude 1 sur l'HPN, 97 patients de l'étude 2 sur l'HPN et quatre patients de l'étude de prolongation sur l'HPN qui avaient reçu un traitement par placebo dans le cadre de l'étude 1 sur l'HPN). Le lien sigmoïde entre les concentrations sériques totales d'éculizumab et l'activité hémolytique sérique du complément est très accentué, tendant vers un pur effet bimodal de marche-arrêt. La concentration effective permettant d'obtenir 1/e (36,8 %) de l'effet (C_{deff}) par rapport aux valeurs initiales (E_0) est de 30,6 µg/ml. En association à une déviation moyenne (facteur de pente) de 2,61, cela suggère que de faibles concentrations de Soliris permettent d'obtenir une inhibition quasi complète du complément C5. Une estimation plus physiologique des concentrations sériques de Soliris entraînant une inhibition de 36,8 % de l'hémolyse (C_{deff}) doit se fonder sur la concentration de médicament libre. On suppose que le C_{deff} qui en résulte est surestimé et doit être considéré comme une limite supérieure de la valeur réelle du C_{deff} , qui devrait être beaucoup plus basse selon l'action du médicament libre.

Tableau 29 : Résultats de la modélisation pharmacodynamique

Ensemble de données analysées	Modèle	Résultats		
		Paramètre	Moyenne arithmétique (CV)	Médiane (min.-max.)
Étude de prolongation sur l'HPN, N = 141 (regroupement de toutes les données)	Distribution cumulative de Weibull	E_0 (%)	93,8 (9,35 %)	95,5 (28,1 – 114,6)
		E_{diff} (%)	91,0 (9,56 %)	92,8 (26,2 – 111,6)
		C_{deff} (µg/mL)	30,6 (27,2 %)	30,5 (1,83 – 62,9)
		Facteur de pente	2,61 (43,5 %)	2,61 (0,313 – 6,01)
Étude 4 sur le SHU atypique	Distribution cumulative de Weibull	Paramètre	Valeur type	Variabilité entre les sujets (%)
		E_0 (%)	100 fixe	-
		E_{diff} (%)	98,2	0,967
		C_{deff} (µg/ml)	30,5	-
		Facteur de pente	2,61 fixe	-
Modèle d'erreur				
Erreur additive (hémolyse, %)		2,40		-

Remarque : À cause de la rareté des données, la valeur E_{max} était fixe à 100 % tandis que le facteur de pente était fixé à la valeur estimée précédemment pour l'HPN.

On ne connaît aucun effet pharmacologique secondaire associé à Soliris en raison de l'interaction hautement spécifique entre Soliris et sa cible, comme l'indique l'incapacité de Soliris à se lier à la protéine C5 d'autres espèces. On suppose donc que tous les effets de Soliris découlent de l'interaction de Soliris avec sa cible prévue.

Pharmacocinétique

Soliris présente un profil pharmacocinétique qui a été décrit de manière adéquate par l'entremise de modèles à un et à deux compartiments. Soliris a une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 271 heures, et sa distribution semble principalement limitée à l'espace vasculaire en raison de son faible volume de distribution. Selon le schéma posologique fixe utilisé dans le programme de mise au point pour l'HPN, et à l'aide de la demi-vie calculée dans le modèle à un compartiment (c.-à-d. 271 h), la clairance systémique (CL) a été estimée à 0,311 ml/h/kg.

Un modèle standard à un compartiment a été utilisé pour étudier la pharmacocinétique de Soliris pour l'analyse effectuée auprès de 15 patients densément échantillonnés à l'équilibre, et pour toutes les données de pharmacocinétique/pharmacodynamique combinées pour l'HPN, dans le cadre de l'étude de

prolongation sur l'HPN. Comme le montre le **Tableau 30**, cette analyse comprenait des données obtenues auprès de 141 patients uniques atteints d'HPN (40 patients traités par Soliris dans le cadre de l'étude 1 sur l'HPN, 97 patients de l'étude 2 sur l'HPN et quatre patients de l'étude de prolongation sur l'HPN qui avaient reçu un traitement par placebo dans le cadre de l'étude 1 sur l'HPN). Selon ces paramètres de pharmacocinétique, l'atteinte de l'état d'équilibre chez les patients atteints d'HPN devrait survenir à environ 57 jours, et présenter un rapport d'accumulation d'environ 1,075. Cela correspond à la longue demi-vie d'élimination terminale du médicament et révèle une accumulation minimale au fil du temps.

Tableau 30 : Estimations des paramètres de pharmacocinétique à l'aide d'un modèle à compartiment unique dans le cadre des études sur l'HPN

Estimations des paramètres pharmacocinétiques				
Étude 1 sur l'HPN N = 40	CL (ml/h/kg)	Vd (ml/kg)	Kel (1/h)	Demi-vie (h)
Moyenne	0,311183	110,3	0,002776	271,7
Écart type	0,125097	17,9	0,000817	81,6
Coefficient de var.	40,20	16,2	29,45	30,0
Min.	0,150944	79,1	0,001376	134,1
Max.	0,745052	144,1	0,005169	503,8
Médiane	0,289969	108,3	0,002793	248,2
Étude 2 sur l'HPN N = 97	CL (ml/h/kg)	Vd (ml/kg)	Kel (1/h)	Demi-vie (h)
Moyenne	0,3349	113,93	0,003077	261,07
Écart type	0,13401	28,719	0,0013682	90,795
Coefficient de var.	40,0	25,2	44,5	34,8
Min.	0,153	47,2	0,00124	88,1
Max.	0,843	184,4	0,00787	566,9
Médiane	0,309	109,0	0,00260	266,3
Étude de prolongation sur l'HPN N = 15	CL (ml/h/kg)	Vd (ml/kg)	Kel (1/h)	Demi-vie (h)
Moyenne	0,2773	106,34	0,002867	276,6
Écart type	0,05306	30,868	0,0011532	99,85
Coefficient de var.	19,1	29,0	40,2	36,1
Min.	0,189	57,2	0,00148	137
Max.	0,366	159,3	0,00507	469
Médiane	0,265	106,8	0,00250	277
Étude de prolongation sur l'HPN N = 141	CL (ml/h/kg)	Vd (ml/kg)	Kel (1/h)	Demi-vie (h)
Moyenne	0,3288	112,97	0,00302	262,71
Écart type	0,12809	26,787	0,001249	89,90
Coefficient de var.	39,0	23,7	41,4	34,2
Min.	0,153	47,4	0,00126	88,4
Max.	0,838	182,6	0,00784	548,6
Médiane	0,309	111,5	0,00270	257,1

Une deuxième analyse pharmacocinétique de population a été menée avec un modèle standard à un compartiment sur les données de pharmacocinétique à doses multiples obtenues auprès de 57 patients

atteints du SHU atypique recevant le schéma recommandé de Soliris dans le cadre des études 1, 2 et 3. Dans ce modèle, la clairance de Soliris pour un patient adulte atteint du SHU atypique et pesant 70 kg était de 14,6 ml/h et le volume de distribution était de 6,14 l. La demi-vie d'élimination était de 291 heures (environ 12,1 jours).

La clairance et la demi-vie de l'éculizumab ont également été évaluées durant les traitements par échange plasmatique. L'échange plasmatique a permis d'augmenter la clairance de l'éculizumab à 3 660 ml/h et de réduire la demi-vie à 1,26 heure. Il est recommandé d'administrer une dose complémentaire lorsque Soliris est administré à des patients atteints du SHU atypique qui reçoivent des perfusions de plasma ou des échanges plasmatiques (consulter la section **Posologie et administration**).

La population de patients atteints de SHU typique de la modélisation pharmacocinétique dans les études prospectives (études 1 et 2 sur le SHU atypique) et rétrospectives (étude 3 sur le SHU atypique) est présentée au **Tableau 31**.

Tableau 31 : Statistiques décrivant les paramètres pharmacocinétiques d'exposition à l'éculizumab simulée, par groupe pondéral

Population	Protocole	Période d'induction			Période d'entretien		
		Paramètre ^a	Moyenne (CV)	Médiane (intervalle)	Paramètre	Moyenne (CV)	Médiane (intervalle)
5 à < 10 kg	Étude 3 (n = 4)	ASC	32699,20 (17,7)	32247,53 (26297,80 – 40003,95)	ASC	94818,72 (46,1)	80026,87 (61442,67 – 157778,48)
		C _{max}	263,91 (34,7)	249,56 (171,48 - 385,04)	C _{max}	360,28 (14,1)	361,03 (312,60 - 406,49)
		C _{min}	141,77 (3,7)	142,66 (134,60 - 147,17)	C _{min}	96,48 (100,8)	66,87 (17,05 - 235,15)
10 à < 20 kg	Étude 3 (n = 4)	ASC	45453,47 (13,1)	45890,77 (38797,06 – 51235,28)	ASC	63246,51 (44,0)	58939,40 (34429,33 – 100677,90)
		C _{max}	353,08 (15,6)	370,30 (275,39 - 396,35)	C _{max}	292,79 (24,7)	273,32 (228,36 - 396,16)
		C _{min}	204,90 (22,8)	202,97 (150,83 - 262,84)	C _{min}	116,42 (68,3)	105,56 (34,35 - 220,20)
20 à < 30 kg	Étude 3 (n = 5)	ASC	32068,74 (9,7)	32072,88 (27572,56 – 36298,63)	ASC	104967,00 (25,0)	101663,90 (74024,72 – 145050,16)
		C _{max}	230,73 (11,7)	225,55 (205,51 - 274,10)	C _{max}	442,50 (16,7)	436,03 (338,65 - 546,04)
		C _{min}	156,60 (10,0)	160,50 (129,07 - 167,32)	C _{min}	212,04 (36,7)	199,57 (133,35 - 334,53)

Tableau 31 : Statistiques décrivant les paramètres pharmacocinétiques d'exposition à l'éculizumab simulée par groupe pondéral (suite)

Population	Protocole	Période d'induction			Période d'entretien		
		Paramètre ^a	Moyenne (CV)	Moyenne (intervalle)	Paramètre	Moyenne (CV)	Médiane (intervalle)
30 à < 40 kg	Étude 3 (n = 1)	ASC	23723,37 (NC)	23723,37 (23723,37-23723,37)	ASC	11891,07 (NC)	11891,07 (11891,07 - 11891,07)
		C _{max}	167,98 (NC)	167,98 (167,98 - 167,98)	C _{max}	494,64 (NC)	494,64 (494,64 - 494,64)
		C _{min}	117,80 (NC)	117,80 (117,80 - 117,80)	C _{min}	242,98 (NC)	242,98 (242,98 - 242,98)
≥ 40 kg	Étude 1 (n = 17)	ASC	196987,76 (20,0)	20159,02 (12222,98 – 27096,27)	ASC	78718,49 (34,0)	71899,34 (26404,96 – 137647,83) 71899,34
		C _{max}	145,16 (18,3)	142,96 (100,52 - 195,39)	C _{max}	345,14 (26,0)	334,63 (176,75 - 528,05)
		C _{min}	93,66 (23,6)	93,50 (43,41 - 131,79)	C _{min}	151,80 (44,9)	141,17 (25,90 - 310,43)
	Étude 2 (n = 20)	ASC	22717,36 (15,6)	22379,16 (16890,79 – 29401,12)	ASC	103160,24 (19,3)	105003,73 (62906,27– 132313,05)
		C _{max}	161,47 (16,9)	157,67 (117,03 - 218,64)	C _{max}	427,48 (15,8)	425,11 (287,37 - 529,33)
		C _{min}	112,43 (15,1)	111,45 (81,96 – 138,00)	C _{min}	212,45 (25,3)	213,08 (108,84 - 291,60)
	Étude 3 (n = 6)	ASC	23328,02 (31,6)	21881,33 (13874,40 – 36051,85)	ASC	73766,59 (32,8)	73451,90 (41881,89 - 107816,71)
		C _{max}	181,87 (32,1)	172,72 (109,06 - 284,33)	C _{max}	363,04 (31,2)	343,56 (211,07 - 546,63)

Population	Protocole	Période d'induction			Période d'entretien		
		Paramètre ^a	Moyenne (CV)	Moyenne (intervalle)	Paramètre	Moyenne (CV)	Médiane (intervalle)
		C _{min}	103,68 (31,7)	97,40 (60,95 - 157,73)	C _{min}	120,77 (37,9)	129,92 (65,79 - 167,87)
	Groupe (N = 43)	ASC	21604,82 (21,0)	21358,24 (12222,98 – 36051,85)	ASC	89395,78 (29,4)	89179,55 (264004,96 – 137647,83)
		C _{max}	157,87 (21,6)	156,69 (100,52 - 284,33)	C _{max}	385,94 (23,5)	392,49 (176,75 - 546,63)
		C _{min}	103,79 (22,0)	103,75 (43,41 - 157,73)	C _{min}	175,68 (38,7)	170,20 (25,90 - 310,43)
Total	Groupe (N = 57)	ASC	25012,02 (32,8)	22971,02 (12222,98 - 51235,28)	ASC	89825,89 (31,5)	90110,39 (26404,96 - 157778,48)
		C _{max}	185,58 (37,2)	163,43 (100,52 - 396,35)	C _{max}	384,47 (23,5)	396,16 (176,75 - 546,63)
		C _{min}	118,43 (31,5)	111,73 (43,41 - 262,84)	C _{min}	170,33 (44,0)	167,87 (17,05 - 334,53)

^a ASC = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps, du jour zéro à la semaine 1 pour la période d'induction ou encore à l'état d'équilibre ($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$), C_{max} = concentration maximale ($\mu\text{g}/\text{ml}$); C_{min} = concentration minimale ($\mu\text{g}/\text{ml}$); CV = coefficient de variation; NC = non calculé

Remarque : Le calcul des paramètres pharmacocinétiques lors de la période d'induction se basait sur les profils de concentrations simulées en fonction du temps au cours de la semaine suivant la première dose. Pour la période d'entretien, le calcul des paramètres pharmacocinétiques se basait sur les profils de concentrations simulées en fonction du temps à l'état d'équilibre.

Les schémas posologiques employés pour les simulations correspondaient à la stratégie posologique d'Alexion pour les enfants et les adolescents atteints de SHU atypique.

L'évaluation de la pharmacocinétique de Soliris au sein de populations particulières de patients divisés en fonction du sexe, de la race, de l'âge (enfants ou personnes âgées) ou de la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique n'a pas fait l'objet d'études spécialisées. Les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) et les patients atteints d'une insuffisance rénale ont été inclus aux études cliniques sur le SHU atypique (consulter la section **Essais cliniques**). L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge, le sexe, la race et la fonction rénale ne semblent pas influencer la pharmacocinétique de l'écuzimab. Par ailleurs, la sensibilité du présent modèle pharmacocinétique à un seul compartiment n'a pas été évaluée pour ce qui est de détecter l'influence de tous ces facteurs.

TOXICOLOGIE

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 spécificité d'espèce de Soliris a été évaluée afin de déterminer sa capacité à inhiber l'activité hémolytique dans divers sérums non humains (quatre sérums de primates et quatre sérums d'espèces non primates) à l'aide d'un test d'hémolyse induite par le complément. Les résultats de cette étude montrent que l'éculizumab n'inhibe pas l'activité de la protéine C5 dans les sérums des espèces analysées.

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.

Toxicologie non clinique associée à BB5.1

Le programme de toxicologie s'est limité aux études de toxicité et aux études de toxicité liée à la reproduction (**Tableaux 32 et 33**) à l'aide de l'anticorps de substitution BB5.1, un anticorps murin dirigé contre C5 chez la souris, en raison de la spécificité de l'éculizumab à la C5 humaine et de l'absence d'activité pharmacologique chez les autres espèces qui en découle. On a évalué l'apparition, la gravité et la durée des effets toxiques de l'inhibition du complément, ainsi que la relation de ces paramètres avec la fréquence d'administration du médicament et le degré de réversibilité, à l'aide d'un anticorps de substitution murin dirigé contre C5 chez la souris dans le cadre d'études de toxicité de quatre semaines et de 26 semaines chez la souris. L'étude de quatre semaines a montré qu'une dose de 30 mg/kg administrée deux fois par semaine pour obtenir une dose totale de 60 mg/kg par semaine était suffisante pour obtenir l'inhibition de l'hémolyse. L'étude de 26 semaines a permis d'évaluer la toxicité d'une dose de 30 mg/kg p.c. administrée une ou deux fois par semaine pour obtenir une dose totale de 30 ou 60 mg/kg par semaine pendant 26 semaines, suivie d'une période de repos de quatre semaines. Aucun signe clinique associé au traitement n'a été observé. La dose sans effet observé (DSEO) était de 30 mg/kg deux fois par semaine pour une dose totale de 60 mg/kg par semaine.

Des études de reproduction chez l'animal à l'aide de l'anticorps de substitution murin (anticorps murin anti-C5) qui inhibe le complément murin, mais qui n'a pas de lien avec la molécule d'éculizumab, ont été menées à la dose de 30 mg/kg p.c., administrée une fois ou deux fois par semaine pour obtenir une dose totale de 30 ou 60 mg/kg par semaine. Des essais hémolytiques ont été utilisés uniquement pour montrer l'exposition à un médicament inhibant le complément. Toutefois, l'inhibition maximale de l'hémolyse n'a pas été atteinte chez la plupart des animaux traités. Cette observation n'a pas pu être expliquée. Une étude parmi ces trois études a montré une hausse de la fréquence des troubles de croissance, et une étude parmi ces trois études a montré une hausse de la fréquence des décès et de la morbidité chez la progéniture à des doses 2 à 8 fois plus élevées que la dose utilisée chez l'humain. Des études de reproduction chez l'animal ont été menées chez les souris à l'aide de doses d'un anticorps murin anti-C5 correspondant environ à 2 à 4 fois (30 mg/kg p.c. pour une dose totale de 30 mg/kg par semaine) et 4 à 8 fois (30 mg/kg p.c./deux fois par semaine pour une dose totale de 60 mg/kg par semaine) la dose de Soliris recommandée chez l'humain, selon une comparaison du poids corporel. Lorsque l'exposition à l'anticorps chez l'animal est survenue pendant la période allant d'avant l'accouplement jusqu'au début de la gestation, aucune baisse de fertilité ou de fonction reproductive n'a été observée. 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; toutefois, l'exposition n'a pas augmenté le taux de perte fœtale ou de mort néonatale. D'après les analyses d'experts, ces résultats n'étaient pas directement attribuables à l'inhibition du C5. Lorsque l'exposition de la mère à l'anticorps est survenue pendant la période allant de la nidation au sevrage, un nombre accru de descendants mâles sont devenus moribonds ou sont décédés (1/25 chez les témoins, 2/25 chez les animaux recevant 30 mg/kg p.c./semaine pour une dose totale de 30 mg/kg par semaine, 5/25 chez les

animaux recevant 30 mg/kg p.c./deux fois par semaine pour une dose totale de 60 mg/kg par semaine). Les descendants survivants ont présenté une fonction reproductive normale et un développement normal.

Aucune étude chez l'animal n'a été menée pour évaluer le potentiel cancérigène et génotoxique de l'éculizumab. Toutefois, une étude de toxicité de 26 semaines par administration répétée menée à l'aide d'un anticorps murin anti-C5 n'a présenté aucune activité cytotoxique ou proliférative indiquant un risque cancérigène lorsqu'administré à une dose de 30 mg/kg p.c., jusqu'à deux fois par semaine pour une dose totale de 60 mg/kg par semaine.

Tableau 32 : Résumé des études de toxicologie chez l'animal menées avec BB5.1

Type d'étude	Espèce et souche	Voie d'administration	Durée de l'administration	Dose mg/kg p.c.	Fréquence d'administration de la dose ^a	Résultats
Toxicité à dose unique	Aucune étude n'a été réalisée					
Toxicité par administration répétée						
Étude de quatre semaines de détermination des doses par injection intraveineuse chez des souris avec BB5.1	Souris CD-1	i.v.	4 semaines	0, 30	Une, deux ou trois fois par semaine	Aucun signe de toxicité associée au traitement
Étude de toxicité de 26 semaines par injection intraveineuse de BB5.1 chez des souris comportant une période de repos de quatre semaines	Souris CD-1	i.v.	26 semaines	0, 30	Une ou deux fois par semaine	Aucun signe de toxicité associée au traitement La DSENO est de 30 mg/kg p.c./deux fois par semaine.
Génotoxicité	Aucune étude n'a été réalisée					
Cancérogénicité	Aucune étude n'a été réalisée					

(a) la dose unique de 30 mg/kg p.c. a été utilisée pour toutes les études de toxicité, à différentes fréquences d'administration, c.-à-d. une, deux ou trois fois par semaine.

Tableau 33 : Résumé des études sur la toxicité liée à la reproduction avec BB5.1

Type d'étude	Espèce et souche	Voie d'administration	Durée de l'administration	Dose mg/kg p.c.	Fréquence d'administration de la dose ^a	Résultats
Toxicité associée à la reproduction et au développement						
Étude sur la fertilité et le développement précoce de l'embryon jusqu'à la nidation chez les souris avec BB5.1 ^b	Souris CD-1	i.v.	Mâles : de 28 jours avant l'accouplement jusqu'à l'autopsie Femelles : de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'au jour 7 de la gestation.	0, 30	Une, deux ou trois fois par semaine	Aucun changement dans les paramètres de fertilité n'a été observé
Étude de toxicité développementale	Souris CD-1	i.v.	Femelles gravides : du	0, 30	Une ou deux fois par semaine	Mères : aucun signe de

chez les souris avec BB5.1 ^c			jour 6 au jour 15 de la gestation			toxicité associée au traitement Fœtus : 2 cas de dysplasie rétinienne, un cas de hernie ombilicale à 30 mg/kg p.c./deux fois par semaine. Aucun autre résultat.
Étude sur les effets de BB5.1 sur le développement prénatal et postnatal, y compris les fonctions de la mère, chez des souris ^d	Souris CD-1	i.v.	Souris gravides, du jour 6 de la gestation au jour 18 de la lactation	0, 30	Une ou deux fois par semaine	F ₀ : Aucun signe de toxicité associée au traitement. F ₁ : Hausse de la fréquence des cas de nouveau-nés « tués ^e » et de bassinets du rein dilatés, chez les mâles seulement, dans les deux groupes de traitement. Aucun effet sur la grossesse, l'accouchement ou le développement des nouveau-nés.
Cancérogénicité/génotoxicité			Aucune étude n'a été réalisée			
Immunotoxicologie/immunogénicité			Aucune étude n'a été réalisée			
Tolérance locale			Aucune étude n'a été réalisée			

- (a) La dose unique de 30 mg/kg p.c. a été utilisée pour toutes les études de toxicité, à différentes fréquences d'administration, c.-à-d. une, deux ou trois fois par semaine.
- (b) Le % des valeurs d'hémolyse était élevé, c.-à-d. ≥ 50 %, chez 40 % et 60 % des souris échantillonnées dans les groupes recevant 30 mg/kg p.c./semaine et 30 mg/kg p.c./deux fois par semaine, respectivement. La raison de ces valeurs d'hémolyse élevées est inconnue.
- (c) Le % des valeurs d'hémolyse était élevé, c.-à-d. ≥ 50 %, chez 60 % et 60 % des souris échantillonnées dans les groupes recevant 30 mg/kg p.c./semaine et 30 mg/kg p.c./deux fois par semaine, respectivement. La raison de ces valeurs d'hémolyse élevées est inconnue.
- (d) Le % des valeurs d'hémolyse était élevé, c.-à-d. ≥ 50 %, chez 80 % et 100 % des souris échantillonnées dans les groupes recevant 30 mg/kg p.c./semaine et 30 mg/kg p.c./deux fois par semaine, respectivement. La raison de ces valeurs d'hémolyse élevées est inconnue.
- (e) Le terme nouveau-nés « tués » correspond aux nouveau-nés euthanasiés dans le cadre d'un décès non prévu ou accidentel.

RÉFÉRENCES

1. Alwan S, Friedman JM. What is the risk of treating or not treating a pregnant woman with antidepressants. *Teratology Primer Second Edition*, 2010; Chapter 25, 67-68.
2. Jacobs, P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1,500 karyotyped spontaneous human abortions. *Birth Defects Research(Part A)* 2013; 97:487-488.
3. Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, Benassi L, Delsignore R. Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. *Obstet Gynecol Surv.* 2006; 61 (9):593-601.
4. Kelly R, Höchsmann B, Szer J, *et al.* Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Eng J Med.* 2015;373(11):1032-1039.
5. Hill, A., Hillmen, P., Richards, S.J. *et al.* Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106: 2559-2565.
6. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93(11):2645-68.
7. Dall'Acqua WF, Woods RM, Ward ES, Palaszynski SR, Patel NK, Brewah YA, *et al.* Increasing the affinity of a human IgG1 for the neonatal Fc receptor: biological consequences. *J Immunol* 2002;169(9):5171-80.
8. Hillmen, P., Hall, C., Marsh, J.C.W. *et al.* Effect of Eculizumab on Hemolysis and Transfusion Requirements in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2004;350.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Soliris^{MD} (éculizumab)

Ce dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'autorisation de vente de Soliris au Canada. Il a été rédigé tout spécialement à l'intention des consommateurs. Puisqu'il s'agit d'un résumé, le présent document ne contient pas tous les renseignements au sujet de Soliris. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

SOLIRIS^{MD} (éculizumab) a reçu une autorisation sans condition pour l'administration en cas d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), et de syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique).

À quoi sert le médicament?

Soliris est utilisé pour traiter les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) afin de diminuer l'hémolyse (la destruction des globules rouges) ou pour traiter les patients atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique) chronique, une maladie très rare qui affecte le système sanguin, les reins et parfois d'autres organes du corps.

Comment agit-il?

Soliris est un anticorps monoclonal qui bloque une partie du système immunitaire appelée la voie terminale du complément. Soliris agit en diminuant la destruction de vos propres globules rouges et plaquettes, mais il diminue également la capacité de votre système immunitaire à combattre l'infection.

Qui doit éviter de prendre Soliris?

Vous ne devez pas commencer à prendre Soliris si 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) ou si vous n'avez pas reçu de vaccin antiméningococcique avant le début du traitement par Soliris ni au moment de commencer ce traitement. Si, par la suite, il arrive que vous contractiez une infection grave pendant que vous prenez Soliris, vous devez immédiatement téléphoner à votre médecin si vous constatez toute aggravation des symptômes de l'infection. Vous ne devez pas recevoir de traitement par Soliris tant que vous n'aurez pas reçu le vaccin.

Informez votre médecin de toute maladie que vous pourriez avoir qui a un effet sur le système immunitaire (comme le VIH/sida) ou de tout médicament que vous prenez qui a un effet sur le système immunitaire (comme la prednisone).

Quel est l'ingrédient médicamenteux de Soliris?

L'éculizumab

Quels sont les principaux ingrédients non médicamenteux de Soliris?

Le polysorbate 80 (origine végétale)

Le chlorure de sodium

Le phosphate disodique

Le phosphate monosodique

L'eau pour injection, USP

Quelles sont les formes pharmaceutiques de Soliris?

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 dosé à 10 mg/ml. Chaque boîte contient un flacon.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISE EN GARDE : INFECTIONS À MÉNINGOCOQUES GRAVES

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 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 à méningocoques.**

AVANT de commencer à prendre Soliris, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez une méningite (infection des tissus du cerveau) ou une infection générale active. Si vous recevez Soliris après avoir contracté une infection grave, vous devez immédiatement téléphoner à 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.

Symptômes de la méningite

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 de tout symptôme.

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.

Autres mises en garde

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.

Informez votre médecin de toute allergie que vous avez à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients.

Votre médecin saura si Soliris agit en effectuant des analyses sanguines.

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 de l'éculizumab 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. 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On ne connaît aucune interaction entre Soliris et les autres médicaments; toutefois, il faut toujours informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments à base de plantes médicinales et les vitamines. Aucune augmentation des effets secondaires n'a été observée chez les patients prenant Soliris avec d'autres médicaments courants dans le cadre des essais cliniques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre « Carte de sécurité du patient Soliris » liste des signes précurseurs d'infections et donne d'autres renseignements importants sur le traitement par Soliris. Vous devez la garder sur vous en tout temps.

Dose habituelle :

Soliris est administré à partir d'une veine (i.v., ou par voie intraveineuse), généralement au cours d'une période de 35 minutes.

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 âgés de 18 ans ou plus est la suivante :

- 900 mg de Soliris chaque semaine pendant les quatre premières semaines, puis
- 1 200 mg de Soliris pour la cinquième dose une semaine plus tard, et
- 1 200 mg de Soliris toutes les deux semaines par la suite.

Si vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans, la dose habituelle de 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	1 200 mg à la semaine 5; puis 1 200 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	300 mg à la semaine 2;

	1 dose	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. Cela minimise le risque d'un surdosage. Dans le cadre des études cliniques sur Soliris, aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, téléphonez au centre antipoison régional.

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.

Les symptômes ou problèmes associés à la destruction des globules rouges chez les patients atteints d'HPN comprennent les suivants :

- 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 cardiaque
- Caillots sanguins

Si vous souffrez du SHU atypique et que vous oubliez de prendre une dose de 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 plus facilement

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

Si vous souffrez du 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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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 (herpès simplex).

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 (leucopénie), infection urinaire (vessie), perte de cheveux (alopécie), feux sauvages

(herpès simplex), faible nombre de lymphocytes (lymphopénie), toux, douleur aux articulations (arthralgie), faiblesse (asthénie) et infection virale.

Les effets secondaires les plus courants chez les enfants atteints d'HPN et traités par Soliris sont les maux de tête. Les effets secondaires les plus courants chez les enfants atteints du SHU atypique et traités par Soliris comprennent le rhume et les éruptions cutanées.

Vous devez communiquer avec votre médecin si vous ressentez **TOUT** effet secondaire après avoir reçu Soliris.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas*
Très fréquents (chez plus de 10 % des patients)		
Maux de tête	x	
Hypertension artérielle (pression sanguine élevée)		x
Faible nombre de globules blancs (leucopénie ou lymphopénie)		x
Infections des voies respiratoires		x
Éruption cutanée	x	
Fréquents (≥ 1 % et ≤ 10 %)		
Malaises gastro-intestinaux ou douleur abdominale	x	
Agitation	x	
Anémie (faible nombre de globules rouges)		x
Sang dans les urines		x
Caillot dans une veine (thrombose veineuse)		x
Difficulté à respirer	x	
Frissons	x	
Surdité	x	
Diarrhée	x	
Maladie ressemblant à la grippe	x	
Fièvre		x
Sensation de vertige (étourdissements)	x	
Faible tension artérielle (pression sanguine basse)		x
Infection (bactérienne ou virale, rhume, infection aux yeux, au nez, à la gorge, aux poumons, aux voies urinaires et feux sauvages)		x
Douleurs aux articulations	x	
Infection à méningocoques		x
Crampes musculaires	x	
Mal au cou		x
Douleur aux extrémités		x
Mal de gorge		x
Peu fréquents (< 1 %)		
Jaunisse		x
Enflure (du visage ou des jambes)		x

* Si vous ressentez l'un ou l'autre de ces symptômes, vous devez en informer immédiatement votre médecin. Le traitement par Soliris peut diminuer la capacité de votre système immunitaire à combattre les infections, en particulier les infections à méningocoques, qui exigent des soins médicaux **immédiats**. Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous présentez des effets inattendus pendant la prise de Soliris, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien.

COMMENT ENTREPOSER SOLIRIS?

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 au-delà de la date de péremption indiquée sur la boîte.

Les solutions diluées de Soliris peuvent être conservées à une température variant entre 2 et 8 °C et à la température ambiante jusqu'à 24 heures avant l'administration.

NE PAS CONGELER. NE PAS AGITER.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Alexion Pharmaceuticals, Inc. a mis en place des registres pour l'HPN et le SHU atypique afin de continuer à surveiller et évaluer l'innocuité et l'efficacité de Soliris^{MD}. 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 encore par courriel : pnhregistry@iconplc.com ou en téléphonant au 1-888-SOLIRIS (1-888-765-4747). Pour obtenir des renseignements sur le registre du SHU atypique, veuillez envoyer un courriel à l'adresse suivante : 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 complète 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 21 décembre 2017