

AVIS

relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab (Soliris® 300 mg solution à diluer pour perfusion)

9 novembre 2012

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi le 30 juillet 2012 par le Directeur général de la santé afin d'émettre un avis sur « l'éventuelle mise à jour des recommandations relatives à la vaccination et à l'antibioprophylaxie des patients traités par Soliris® 300 mg solution à diluer pour perfusion (éculizumab) ».

Le Soliris® a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 20 juin 2007 dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN ou maladie de Marchiafava-Micheli) [1], les preuves du bénéfice clinique de Soliris® étant limitées aux patients ayant un antécédent de transfusions selon le libellé d'AMM en vigueur [2]. Une extension d'indication de cette AMM a été accordée le 22 septembre 2011 au traitement des sujets adultes et enfants atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) [2,3]. Le titulaire d'AMM de la spécialité Soliris® est actuellement le laboratoire Alexion Europe SAS.

L'éculizumab, principe actif de Soliris®, est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG_{2/4κ}. C'est un inhibiteur de la fraction terminale du complément qui se lie spécifiquement à la protéine de la fraction C5 du complément avec une affinité élevée, inhibe ainsi son clivage en C5a et C5b et empêche la formation du complexe de la fraction terminale C5b-9 [3].

Les déficits en fractions du complexe d'attaque membranaire du complément de C5 à C9 prédisposent à un risque élevé de méningococcies récidivantes, non seulement dues aux cinq sérogroupes de *Neisseria meningitidis* majoritairement incriminés dans les infections invasives humaines, A, B, C, Y et W135, mais également contre des sérogroupes plus rares, tels que X, 29E, Z, ou des phénotypes non groupables, habituellement rencontrés uniquement chez des porteurs asymptomatiques immunocompétents ou responsables de méningites et/ou septicémies chez des patients immuno-déficients [4,5] (Niveau 3)¹.

Aucune étude évaluant le niveau de risque de survenue d'une infection invasive méningococcique (IIM) chez les patients traités au long cours par éculizumab n'est disponible à ce jour. Toutefois, du fait de son mécanisme d'action qui crée un déficit quasi expérimental en fraction terminale du complément, on peut estimer que l'éculizumab expose les sujets traités à un risque comparable à celui des sujets naturellement déficitaires en complément (Niveau 3). De ce fait, des mesures de prévention des IIM apparaissent comme nécessaires chez ces patients. Celles-ci peuvent être de deux types : la vaccination anti-méningococcique et l'antibioprophylaxie. Le but de ces mesures est d'éviter la survenue d'une IIM lors d'un traitement par éculizumab et non d'éviter seulement un portage de souche de méningocoque.

En ce qui concerne la vaccination anti-méningococcique, le Haut Conseil de la santé publique a, dans son avis du 12 juillet 2012, recommandé la vaccination des personnes qui reçoivent un

¹ Cf. Tableau récapitulatif des niveaux de preuves scientifiques et des grades figurant en annexe de cet avis.

traitement anti-C5A par un vaccin quadrivalent méningococcique A,C,Y,W135 conjugué. Cette vaccination doit être effectuée selon les AMM respectives des deux vaccins tétravalents conjugués disponibles (à partir de l'âge de 1 an pour le Nimenrix®, de 2 ans pour le Menveo®) et aux dépens des vaccins non conjugués (vaccin méningococcique A+C® polysidique et Mencevax®) (Grade B) [6]. Cet avis est en concordance avec le résumé des caractéristiques du produit qui indique, dans la rubrique 4.4 (avertissements et précautions d'emploi), que tous les patients doivent être vaccinés au moins deux semaines avant de débiter le traitement, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur et précise que les vaccins méningococciques tétravalents A,C,Y,W135 sont fortement recommandés, de préférence conjugués [1]. Cependant, chez les patients atteints de SHUa pour lesquels le traitement est débuté moins de deux semaines avant la vaccination, une antibioprophylaxie doit être administrée jusqu'à deux semaines après la vaccination [1].

En ce qui concerne l'antibioprophylaxie, aucune étude évaluant l'efficacité d'une antibioprophylaxie au long cours sur la survie d'IIM chez les patients traités au long cours par éculizumab n'est disponible à ce jour. La demi-vie de l'éculizumab est estimée à 297 h soit 12,4 jours [3]. En conséquence, en tenant compte de la nécessité d'atteindre 5 demi-vies pour l'élimination du produit, on peut estimer que l'antibioprophylaxie devrait être maintenue au moins 60 jours après l'arrêt de l'éculizumab.

Bien que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Soliris® précise que « la vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque », il ne mentionne pas d'antibioprophylaxie continue chez ces patients. Outre des recommandations spécifiques pour les patients atteints de SHUa, pour lesquels si le traitement par Soliris® est débuté moins de deux semaines avant la vaccination une antibioprophylaxie doit être administrée jusqu'à deux semaines après la vaccination (cf. supra), le RCP précise que les « recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée d'antibactériens doivent être prises en compte » [3].

Les premières utilisations du Soliris® chez les sujets adultes atteints d'HPN en France ont été encadrées par des Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) dès décembre 2006, accompagnées de recommandations sur un traitement antibiotique prophylactique pendant toute la durée du traitement [7]. Le choix de cette antibioprophylaxie a été inspiré par celui recommandé en France chez les patients drépanocytaires [8], aspléniques et en prophylaxie des rechutes de rhumatisme articulaire aigu (RAA) dans un but de prévention des infections à pneumocoque ou à streptocoque du groupe A, ceci étant en lien avec l'AMM des spécialités administrées par voie orale à base de phénoxyméthylpénicilline (pénicilline V). Ainsi, l'antibioprophylaxie consistait soit en un traitement par pénicilline V (un million d'Unités Internationales deux fois par jour chez l'adulte) en accord avec l'AMM des spécialités concernées, soit en cas d'allergie établie à la pénicilline, en un traitement par macrolide.

Le choix de la pénicilline V s'appuyait sur son spectre d'activité antibactérienne. L'activité de la pénicilline V sur le méningocoque est jugée comparable à celle sur le pneumocoque et les taux de sensibilité réduite à la pénicilline sont similaires. Par ailleurs, le spectre de la pénicilline V est considéré comme étroit avec un faible potentiel de pression de sélection, propriété indispensable pour un traitement au long cours. Ce choix était également conforté par le recul de l'expérience du traitement prolongé par pénicilline V chez les patients drépanocytaires, aspléniques et en prophylaxie des rechutes de rhumatisme articulaire aigu (RAA) dans un but de prévention des infections à pneumocoque ou à streptocoque du groupe A. En outre, le nombre de patients présentant en France une HPN, concernés par la prophylaxie antibiotique, représente un faible collectif de malades.

Le choix des macrolides en cas d'allergie prouvée à la pénicilline V a été fait malgré le niveau de sensibilité réduite des méningocoques aux macrolides en France (environ 30 % pour la spiramycine) et a pris en considération la rareté (moins de 1 %) des allergies vraies à la pénicilline et en conséquence, le faible nombre de patients concernés. Classiquement, pour la prévention des rechutes de RAA, il est prescrit de l'érythromycine à la dose de 250 mg deux fois par jour (soit environ le quart de la dose curative habituelle). Mais il est apparu difficile de ne proposer formellement que cette seule thérapie, d'autres molécules de la famille des macrolides

pouvant également être utilisées (azithromycine, roxithromycine). Cependant, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) n'a pas souhaité apporter de précision ni sur le choix du macrolide, ni *a fortiori* sur les schémas d'administration du macrolide, vu la faiblesse des données qui sous-tendraient ces conseils thérapeutiques et a recommandé, compte tenu que ces situations seraient gérées au cas par cas, qu'un avis d'expert spécialisé soit requis [7].

Lors de l'obtention de l'AMM du Soliris® en 2007, ces recommandations ont été reconduites par l'ANSM.

Depuis l'obtention de l'extension d'indication de l'AMM de Soliris® en septembre 2011 au SHUa qui concerne les adultes et également les enfants, aucune recommandation officielle n'a été établie à ce jour en France concernant l'antibioprophylaxie des enfants traités par éculizumab ; en outre, aucune information officielle en France sur l'intérêt du maintien de l'antibioprophylaxie chez l'adulte dans l'HPN et le SHUa telle que déterminée en 2007, n'a été précisée.

Enfin, dans tous les cas, selon le RCP de Soliris®, les patients sous traitement par Soliris® doivent être informés des bénéfices et des risques liés à ce traitement, des signes et des symptômes d'infection à méningocoque, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge immédiate. Ils reçoivent un guide d'information patient et une carte de « surveillance patient ». En cas de suspicion d'infection, une antibiothérapie appropriée doit être instaurée [3].

Compte tenu de ces éléments, le Haut Conseil de la santé publique :

- **Confirme son avis du 12 juillet 2012 qui recommandait la vaccination par un vaccin quadrivalent méningococcique A,C,Y,W135 conjugué, des personnes qui reçoivent un traitement par éculizumab (Soliris®).**
 - Cette vaccination doit être effectuée selon les AMM respectives des deux vaccins tétravalents conjugués disponibles (à partir de l'âge de 1 an pour le Nimenrix®, de 2 ans pour le Menveo®) ;
 - et aux dépens des vaccins non conjugués (vaccin méningococcique A+C® polysidique et Mencevax®) (Grade B).
 - **Juge pour l'antibioprophylaxie sur la base des données disponibles :**
 - qu'aucun élément ne remet en cause aujourd'hui, ni l'intérêt, ni le rationnel des choix antibiotiques (pénicilline V, macrolides en cas d'allergie) ;
 - que ces antibiotiques doivent continuer à être préconisés chez l'adulte et sont maintenant à préconiser chez l'enfant.
 - **Recommande :**
 - un traitement antibiotique prophylactique pendant toute la durée du traitement par éculizumab (Soliris®) ; ce traitement devra être poursuivi jusqu'à 60 jours après l'arrêt de celui-ci (Grade B) ;
 - une administration de ces antibiotiques quelque soit l'âge du patient, selon les recommandations suivantes :
 - **Pénicilline V (en accord avec l'AMM [9])**
 - Chez l'adulte : 2 millions d'unités internationales/jour, en 2 prises quotidiennes ;
 - Chez l'enfant, en fonction de son poids corporel :
 - jusqu'à 10 kg : 100 000 unités internationales/kg/jour, en 2 prises quotidiennes,
 - de 10 kg à 40 kg : 50 000 unités internationales/kg/jour, en 2 prises quotidiennes,
- sans dépasser 2 millions d'unités internationales par jour.**

- **En cas d'allergie établie à la pénicilline, un traitement par macrolide sera prescrit. Un avis d'expert peut être requis.**

Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur le site internet de l'ANSM².

Dans tous les cas, les patients sous traitement par éculizumab (Soliris®) doivent être informés des bénéfices et des risques liés à ce traitement, des signes et symptômes d'infection à méningocoque, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge immédiate. Ils reçoivent un guide d'information patient et une carte de « surveillance patient ». En cas de suspicion d'infection, une antibiothérapie appropriée doit être instaurée.

Références

- [1] European Medicines Agency. European Public Assessment Report Soliris® eculizumab. Disponible sur http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000791/human_med_001055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 06/11/2012).
- [2] SOLIRIS®. Summary of product characteristics. Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf
- [3] European Medicines Agency. Assessment Report Soliris® eculizumab. 22 september 2011, 114 pages. Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500119185.pdf (consulté le 06/11/2012). (consulté le 06/11/2012).
- [4] Fijen CA, Kuijper EJ, Tjia HG, Daha MR, Dankert J. Complement deficiency predisposes for meningitis due to nongroupable meningococci and Neisseria-related bacteria. Clin Infect Dis. 1994 May;18(5):780-84.
- [5] Fijen CAP, Kuijper EJ, Dankert J, Daha MR, Caugant DA. Complement Characterization of Neisseria meningitidis Strains Causing Disease in Complement-Deficient and Complement-Sufficient Patients. J. Clin. Microbiol. 1998; 36(8): 2342.
- [6] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A,C,Y,W135 NIMENRIX® et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués. Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712_meningonimenrix.pdf (consulté le 06/11/2012).
- [7] ANSM. Commission d'Autorisation de mise sur le marché (AMM). Réunion N° 428 du 11 octobre 2007, 7 pages. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f08919efba6c0176d994af87f58972fa.pdf (consulté le 06/11/2012).
- [8] Haute Autorité de santé. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf (consulté le 06/11/2012).
- [9] ANSM - Répertoire des médicaments - Répertoire des spécialités pharmaceutiques - Phénoxy méthylpénicilline - <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

² <http://www.ansm.sante.fr> > répertoire des médicaments.

Annexe - Tableau récapitulatif des niveaux de preuve scientifique et des grades

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyses de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 : - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 : - Études cas-témoin Niveau 4 : - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Source : ANSM

La CSMT a tenu séance le 9 novembre 2012 : 9 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr