

OCTOBRE 2017

AVIS

DOSAGE QUANTITATIF DE L'ÉCULIZUMAB PLASMATIQUE PAR MÉTHODE ELISA

(RÉFÉRENCE - 2017.01.011)

Transmission au ministre : 3 août 2017
Publication officielle : 2 octobre 2017

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

DOSAGE QUANTITATIF DE L'ÉCULIZUMAB PLASMATIQUE PAR MÉTHODE ELISA (RÉFÉRENCE - 2017.01.011)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 Demandeur : CHU Sainte-Justine

1.2 Date de transmission de l'avis au ministre : 3 août 2017

1.3 Date de publication de l'avis : 2 octobre 2017

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes en charge de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflit d'intérêts

Tous les membres du comité ont participé aux délibérations et aucun ne s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

- D^r Thomas L. Kiss, (Hématologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont);
- D^r Paul Isenring, (Néphrologue, CHU de Québec).

2 RÉSUMÉ

L'éculizumab (Soliris^{MC}, Alexion Pharma GmbH, Suisse) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre la protéine C5 du complément humain. Il est utilisé en immunothérapie comme inhibiteur de l'activation de la voie terminale du complément. Les doses et les fréquences recommandées ont été déterminées dans le cadre d'études cliniques et visent à atteindre et à maintenir une concentration plasmatique minimale d'au moins 35 µg/ml à plus 100 µg/ml selon l'indication de traitement et la littérature scientifique.

L'analyse de la concentration plasmatique d'éculizumab libre s'adresse à tous les patients recevant ce médicament. Selon le demandeur, les principales indications de traitement sont les suivantes :

- l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) afin de réduire l'hémolyse;
- le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) afin de réduire la microangiopathie thrombotique (MAT) induite par le complément;
- la MAT secondaire dépendante du complément, dont celle consécutive à une greffe de moelle osseuse;
- la glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GC3).

Le dosage de l'éculizumab plasmatique libre permettrait de surveiller, d'ajuster (dose et fréquence) ou de cesser le traitement en fonction de la pharmacocinétique propre à chaque patient. Actuellement, cette analyse est effectuée hors Québec.

Cinq publications traitant de la valeur thérapeutique du dosage plasmatique de l'éculizumab ont été retenues. Selon les résultats présentés, il existe une variabilité inter-individu élevée des données de pharmacocinétique de l'éculizumab. Sous le schéma posologique recommandé, une accumulation des taux plasmatiques résiduels est observée chez certains patients, tandis que d'autres présentent des taux inférieurs à la concentration thérapeutique.

Selon l'analyse d'impact budgétaire, l'ajout de l'analyse permettant le dosage quantitatif de l'éculizumab plasmatique par ELISA pourrait générer des coûts d'environ 100 000 \$ pour le total des trois premières années.

L'éculizumab est considéré comme l'un des médicaments les plus dispendieux au monde, conduisant à des débats politiques et éthiques sur les coûts des soins de santé et sur l'accessibilité de ce traitement. Le dosage plasmatique de l'éculizumab et la personnalisation du schéma posologique pourraient potentiellement permettre de réduire les coûts de ce traitement et les enjeux qu'ils soulèvent. Par ailleurs, selon les experts consultés, les résultats de cette analyse permettront d'en apprendre davantage sur la pharmacodynamie des inhibiteurs de la voie terminale du complément. Comme ces inhibiteurs peuvent avoir des effets secondaires sérieux, l'utilisation de la dose minimale efficace devrait être envisagée.

Selon certaines organisations expertes dans le traitement de l'HPN et du SHUa, l'évaluation des niveaux plasmatiques d'éculizumab serait utile pour guider les investigations subséquentes et la prise en charge des patients qui ne répondent pas au traitement ou qui manifestent des signes de rechute. Les résultats du test, analysés en fonction d'autres biomarqueurs et des données cliniques spécifiques à la pathologie, permettront un ajustement sécuritaire de la posologie.

3 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

L'analyse proposée consiste à effectuer le dosage quantitatif des niveaux plasmatiques d'éculizumab libre et d'ajuster le traitement aux besoins du patient (dose et fréquence).

Selon le demandeur, l'objectif est de maintenir une concentration plasmatique d'éculizumab supérieure à 100 µg/ml, taux permettant une inhibition adéquate de la voie terminale du complément. Précisons que selon la monographie de produit, une concentration plasmatique d'au moins 35 µg/ml en cas d'HPN et de 50 à 100 µg/ml en cas de SHUa est recommandée [Alexion Pharma, 2016].

3.2 Description de la méthode

Il s'agit d'une analyse maison effectuée par la méthode immuno-enzymatique ELISA (de l'anglais *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Elle permet de mesurer la concentration plasmatique d'éculizumab libre (non lié au C5). Pour ce faire, des échantillons plasmatiques de patients traités à l'éculizumab sont incubés dans des puits enduits de protéines C5 purifiées (Complement Technology, Inc., Tyler, Texas). Ensuite, l'éculizumab lié au C5 adsorbé est détecté au moyen d'un anticorps anti-IgG humain couplé à la peroxydase. L'ajout du substrat de la peroxydase orthophénylène diamine produit une réaction colorimétrique mesurable par spectrophotométrie. La valeur d'absorbance est proportionnelle à la quantité d'éculizumab présente dans l'échantillon. La quantification de l'éculizumab est extrapolée à partir d'une courbe d'étalonnage établie avec de l'éculizumab purifié de concentration connue. Les plaques sont lues sur un appareil Synergy^{MC} 4H de BioTek^{MC} (Winooski, États-Unis).¹ La technique est semi-automatique et le résultat est quantitatif.

3.3 Modalité d'administration du test selon le demandeur

Les prélèvements sanguins, effectués dans un établissement du réseau ou hors réseau, seront acheminés puis analysés au laboratoire d'hémostase du CHU Sainte-Justine. L'analyse sera effectuée mensuellement. Le temps de réponse anticipé est de deux semaines.

3.4 Société ou concepteur

Protocole maison.

3.5 Homologation

Il s'agit d'un protocole non homologué par Santé Canada.

3.6 Valeur pondérée : 185,55

¹ Information tirée du *Manuel de procédure de laboratoire Coagulation – Dosage de l'Éculizumab (PON-COAG-0088)*, version 01 (date d'entrée en vigueur : 2017-05-01), fourni par le demandeur par courrier électronique, en date du 11 mai 2017.

4 CONTEXTE

4.1 Patients ciblés

L'analyse de la concentration plasmatique d'éculizumab libre s'adresse à tous les patients recevant ce médicament. Selon le demandeur, les principales indications de traitement sont les suivantes :

- l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) afin de réduire l'hémolyse et d'éviter des évènements thrombotiques;
- le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) afin de réduire la microangiopathie thrombotique (MAT) induite par le complément;
- la MAT secondaire dépendante du complément, dont celle consécutive à une greffe de moelle osseuse;
- la glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GC3).

4.2 Description de la maladie visée

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

L'HPN est une maladie acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et la survenue fréquente de thrombose². Elle est causée, dans la majorité des cas, par une mutation somatique dans le gène *PIG-A*. Ce gène est responsable de la biosynthèse du phosphatidylinositol-glycane (PIG), nécessaire à l'ancrage de plusieurs protéines membranaires des cellules sanguines, notamment des protéines CD59 (protectines, aussi connues sous MIRL, de l'anglais *membrane inhibitor of reactive lysis*) et CD55 (ou DAF, de l'anglais *decay accelerating factor*) qui sont des régulateurs du complément. Ces protéines inhibent la constitution du complexe d'attaque membranaire (C5b-9) à la surface des cellules [Subias Hidalgo *et al.*, 2017; Hillmen *et al.*, 2004]. En conséquence, les érythrocytes des patients atteints d'HPN sont susceptibles à l'hémolyse intravasculaire dépendante du complément. L'absence de CD55 et de CD59 altère également la régulation de la voie alterne du complément, menant à l'accumulation de fragments C3 activés à la surface des érythrocytes. Ces derniers peuvent parfois être éliminés par une hémolyse extravasculaire effectuée par le système réticuloendothélial du foie et de la rate [Subias Hidalgo *et al.*, 2017].

L'HPN est une maladie orpheline dont la prévalence et l'incidence sont respectivement estimées à 16 cas par million et à 1,3 cas par million par année [Hillmen, 2008]. Bien que la maladie puisse se manifester à tous âges, elle affecte plus particulièrement les jeunes adultes. L'HPN est une maladie chronique qui évolue par poussées d'hémolyse. Les périodes de crise peuvent être déclenchées par divers facteurs tels qu'une vaccination, une intervention chirurgicale, la grossesse, certains antibiotiques et les infections. Selon les experts consultés, les patients non traités risquent des complications majeures, incluant notamment des évènements thrombotiques (p. ex. accidents cérébrovasculaires), l'insuffisance rénale et l'hypertension pulmonaire. Les patients peuvent également présenter des symptômes débilissants, comme la fatigue, des douleurs abdominales, de la dysphagie et autres. La survie médiane est de

² Orphanet. Hémoglobinurie paroxystique nocturne [site Web], disponible à : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=447 (consulté le 3 mai 2017).

10,3 ans. Le décès peut être dû à la maladie thromboembolique, des hémorragies ou des infections secondaires à l'aplasie médullaire².

Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Le SHUa est un type de microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisé par l'anémie hémolytique, la thrombocytopénie et l'insuffisance rénale [Caprioli *et al.*, 2006]. La forme typique de la maladie est principalement observée chez les enfants à la suite d'une infection causée par certaines souches d'*Escherichia coli* produisant la Shiga-toxine [Sellier-Leclerc *et al.*, 2007]. La forme atypique est une maladie rare, constituant 10 % des SHU [Soudabeh *et al.*, 2014] et dont l'incidence annuelle est estimée à environ 0,5 par million [Goodship *et al.*, 2017]. Le SHUa peut survenir à tous âges, de la période néonatale à l'âge adulte. Chez les enfants, les premières manifestations de la maladie surviennent avant l'âge de 2 ans dans 70% des cas [Sellier-Leclerc *et al.*, 2007].

Le SHUa dit primaire est associé à un dérèglement de la voie alterne d'activation du complément menant à un état procoagulant avec formation de microthrombi dans la vascularisation rénale [Soudabeh *et al.*, 2014]. La moitié des cas de SHUa primaire sont expliqués par la présence de mutations dans les gènes régulateurs du complément, notamment du facteur H, du facteur I et du MCP (de l'anglais, *membrane cofactor protein*) [Soudabeh *et al.*, 2014]. Par ailleurs, chez plusieurs patients présentant une prédisposition génétique, une condition initiatrice est requise afin que le SHUa se manifeste (SHUa secondaire) comme une greffe, une grossesse, une condition auto-immune, une infection, certains médicaments ou une condition métabolique [Kavanagh *et al.*, 2013; Caprioli *et al.*, 2006]. Chez la majorité des patients, une maladie rénale terminale se développe dans les deux ans suivant la présentation [Goodship *et al.*, 2017].

Glomérulonéphrite à dépôts de C3

La glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3) constitue un groupe de maladies rénales causées par une activation non contrôlée de la cascade du complément menant au dépôt de la protéine C3 dans les glomérules rénaux. Conséquent à des anomalies génétiques ou acquises, le dérèglement a lieu au niveau de la C3 convertase de la voie alterne d'activation du complément. On distingue deux sous-types de GC3 : la maladie des dépôts denses et la glomérulonéphrite à dépôts isolés de C3 (GNC3), qui sont identifiées selon leurs caractéristiques spécifiques au moyen d'une biopsie rénale.

L'incidence annuelle est estimée à 1 par million [Goodship *et al.*, 2017]. Contrairement à la présentation aiguë du SHUa, chez la majorité des patients atteints de GC3, la maladie est de nature chronique avec activation constante de la voie alterne du complément, avec un maintien des fonctions rénales d'environ 50 % après 10 ans [Servais *et al.*, 2012].

Mécanisme d'action de l'éculizumab dans le traitement des maladies causées par une activation incontrôlée de la voie du complément

L'éculizumab (Soliris^{MC}, Alexion Pharma GmbH, Suisse) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre la protéine C5 du complément humain [Alexion Pharma, 2016]. Il est utilisé en immunothérapie afin d'inhiber l'activation de la voie terminale du complément (figure 1). En absence d'éculizumab, la protéine C5 est clivée en C5a et C5b par la C5 convertase. C5a est un peptide pro-inflammatoire et pro-

thrombotique (anaphylatoxine), alors que C5b se lie aux protéines C6, C7, C8 et C9 pour former le complexe d'attaque membranaire C5b-9. Ce dernier provoque la lyse des cellules ciblées par la formation de pores dans la membrane plasmique. La liaison de l'éculizumab à la protéine C5 empêche son interaction avec la C5 convertase, ce qui prévient son clivage et la formation du complexe C5b-9 [Zuber et al., 2012].

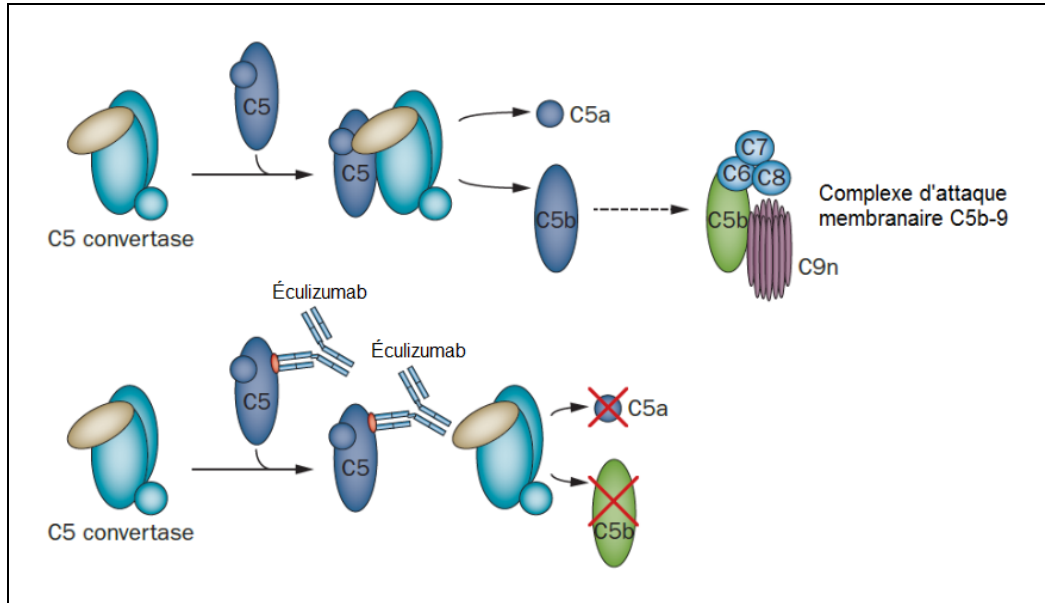


Figure 1 Voie terminale du complément et représentation schématique du mécanisme d'action de l'éculizumab

Source : Adapté de Zuber *et al.*, 2012.

Selon la monographie de produit, le traitement des patients atteints d'HPN ou de SHUa s'effectue selon des schémas posologiques fixes qui comprennent une phase d'induction suivie d'une phase de maintien (annexe A). Les doses et les fréquences recommandées ont été déterminées dans le cadre d'études cliniques et visent à atteindre et à maintenir une concentration minimale supérieure de 50 à 100 µg/mL [Alexion Pharma, 2016].

4.3 Nombre prévu d'analyses et de patients visés

Selon le demandeur, 20 analyses par année sont attendues pour les patients du Québec. De 20 à 30 analyses supplémentaires provenant de l'extérieur du réseau sont également anticipées.

4.4 Brève description de la situation actuelle

Actuellement, le dosage des niveaux plasmatiques de l'éculizumab est effectué hors Québec. Le test est notamment offert par les laboratoires suivants :

- Cambridge Biomedical (Boston, États-Unis);
- Cincinnati Children's Clinical Laboratories (Cincinnati, États-Unis).

Au Cincinnati Children's Clinical Laboratories, les responsables de l'analyse recommandent de mesurer le niveau d'activité CH50³ ainsi que le taux du complexe protéique soluble C5b-9, conjointement avec les niveaux plasmatiques résiduels d'éculizumab⁴.

4.5 Données médico-administratives

Il s'agit d'une nouvelle analyse, non incluse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Le tableau 1 présente les données relatives aux analyses effectuées hors réseau depuis 2013.

Tableau 1 Analyses des niveaux plasmatiques d'éculizumab effectuées hors Québec pour les périodes de 2013 à 2016

PÉRIODE	LABORATOIRE (ÉCHANTILLONS, N)	COÛT UNITAIRE, \$CAN	COÛT TOTAL ANNUEL, \$CAN
2015-2016	Cincinnati Children's Hospital (5)	249,60	2 384
	Cambridge Biomedical, Boston (4)	224,00	
	Cambridge Biomedical, Boston (1)	99,00	
	Cambridge Biomedical, Boston (3)	47,00	
2014-2015	Cambridge Biomedical, Boston (14)	86,00	1 204
2013-2014	Cambridge Biomedical, Boston (1)	109,00	109

4.6 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Selon le demandeur, cette analyse permet de vérifier la concentration thérapeutique du médicament. Elle permet d'ajuster (dose et fréquence) ou de cesser le traitement en fonction de la pharmacocinétique et de la condition médicale propre à chaque patient. Le dosage est particulièrement critique compte tenu de la morbidité et de la mortalité qui sont associées à un traitement sous-optimal et à la rechute de la maladie.

Par ailleurs, un traitement individualisé pourrait potentiellement permettre de réduire les coûts de traitement chez les patients ayant des niveaux plasmatiques résiduels excessifs d'éculizumab [Gatault *et al.*, 2015]. Précisons qu'en 2016, le coût moyen annuel de ce traitement au Québec était de 483 947 \$ par patient. Pour cette même période, un total de 19 351 551 \$ pour 40 patients a été remboursé par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (annexe B)⁵.

³ L'analyse CH50 est une indication de l'activité fonctionnelle totale du complément, effectuée par l'évaluation in vitro du taux de lyse cellulaire d'érythrocytes ovins sensibilisés, incubés dans un échantillon plasmatique du patient traité à l'éculizumab [Goodship *et al.*, 2017].

⁴ Cincinnati Children's. Nephrology and Hypertension [site Web], rubrique New Test: Eculizumab (*Download the Eculizumab Testing Fact Sheet*), disponible à : <https://www.cincinnatichildrens.org/service/n/nephrology-hypertension/clinical-lab> (consulté le 15 mai 2017).

⁵ Informations extraites du fichier des services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre du Régime général d'assurance médicament (RGAM).

4.7 Assurance qualité

Selon le demandeur, la qualité des résultats sera notamment assurée par l'analyse simultanée d'un échantillon de plasma provenant d'un patient non traité (contrôle négatif) et d'un échantillon de patients d'une valeur thérapeutique connue (contrôle positif).

Par ailleurs, le demandeur prévoit participer à des contrôles de qualité externes par l'échange d'échantillons avec le Laboratoire d'étude du complément du Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT), Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris, France). Deux échantillons plasmatiques de patients sous éculizumab seront envoyés par année au CNR-MAT, soit un échantillon au-dessus et un échantillon en-dessous du niveau plasmatique résiduel recommandé (100 µg/ml).

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Valeur diagnostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif d'établir ou de préciser un diagnostic.

5.2 Valeur pronostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de prévoir l'évolution de la maladie ou d'anticiper un changement futur de l'état de santé.

5.3 Valeur thérapeutique

Cinq études de cohorte traitant de la valeur thérapeutique du dosage plasmatique de l'éculizumab libre par ELISA et de son rôle dans l'individualisation du traitement ont été retenues. Elles présentent, entre autres, la variabilité inter-individu des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamique de l'éculizumab, ainsi que les données supportant l'utilisation des niveaux plasmatiques résiduels d'éculizumab comme biomarqueur d'efficacité du traitement, conjointement avec l'analyse de l'activité du complément.

De ces études, une traite à la fois de patients atteints de SHUa ou d'HPN [Gatault *et al.*, 2015], deux de patients atteints d'HPN [Subias Hidalgo *et al.*, 2017; Peffault de Latour *et al.*, 2015], une de patients atteints de SHUa [Volokhina *et al.*, 2017], et une de cas cliniques distincts d'atteinte rénale incluant le SHUa, la GC3 et le rejet de greffe médié par anticorps [Wehling *et al.*, 2017].

5.3.1 Variabilité inter-individu des données de pharmacocinétique et de pharmacodynamique des patients traités à l'éculizumab

Les cinq études retenues comportaient des données relatives à la variabilité inter-individu des niveaux plasmatiques d'éculizumab observés lors de la phase de maintien du traitement (tableau 2). Les résultats présentent une variabilité inter-individu élevée pour tous les groupes de patients étudiés. Considérant les valeurs cibles recommandées pour une inactivation adéquate du complément (50 à 100 µg/ml), des niveaux jusqu'à 2,7 fois inférieurs (18 µg/ml) [Peffault de Latour *et al.*, 2015] et jusqu'à 10 fois supérieurs (1 082 µg/ml) ont été observés [Wehling *et al.*, 2017].

Tableau 2 Variabilité inter-individu des niveaux plasmatiques d'éculizumab résiduel libre, déterminés par dosage ELISA, lors de la phase de maintien du traitement

ÉTUDE	POPULATION, N ÂGE	POSOLOGIE	NIVEAUX D'ÉCULIZUMAB RÉSIDUEL LIBRE (CV)
Volokhina [2017]	11 patients SHUa (6 adultes, 5 enfants) Âge moyen : 23,3 ans (1,3 à 62)	Telle que recommandée*	40 à 772 µg/ml
Subias Hidalgo [2017]	12 adultes HPN Âge moyen : 47,8 ans	900 mg/14 jours	82 ± 8 à 401 ± 12 µg/ml
		1 200 mg/14 jours	152 ± 3 à 499 ± 25 µg/ml
Wehling [2017]	12 SHUa Âge médian : 11 ans (1 à 21)	Telle que recommandée*	64 à 1 082 µg/ml
	9 GC3 Âge médian : 21 ans (11 à 46)	n. d.	
	2 RAMAc d'une greffe de rein Âge : 49 et 59 ans	n. d.	
Gatault [2015]	9 adultes (7 SHUa, 2 HPN) Âge médian : 40,9 ans (23,9 à 67,0)	Telle que recommandée*	55 ± 12 à 733 ± 164 µg/ml (63 %)
	7 SHUa Âge médian : 31,2 ans (23,9 à 49,5)	1 200 mg/14 jours	408,8 ± 187,7 µg/ml (45,9 %)
Peffault de Latour [2015]	22 adultes HPN Âge médian : 42 ans (21 à 72)	900 mg/14 jours	18 à 643 µg/ml

Abréviations : CSH : cellules souches hématopoïétiques; GC3 : glomérulopathie à dépôts de C3; n. d. : donnée non disponible; RAMAc : rejet aigu médié par anticorps

*Schéma posologique recommandé par le fabricant pour la prise en charge de l'HPN et du SHUa (voir annexe A).

L'étude de Peffault de Latour et ses collaborateurs [2015] présente également des données de demi-vie inter-individu variable. En effet, le profil pharmacocinétique de six de leurs patients atteints d'HPN traités à l'éculizumab a révélé des demi-vies allant de 4 à 21 jours.

En conclusion, cette variabilité inter-individu élevée des données de pharmacocinétique de l'éculizumab sous-tend l'utilisation de l'analyse aux fins de surveillance et d'adaptation du traitement au besoin de chaque patient.

5.3.2 Le schéma posologique des patients adultes atteints de SHUa ou d'HPN traités à l'éculizumab pourrait être personnalisé en fonction du poids corporel

L'étude de Gatault et ses collaborateurs [2015] avait comme objectif de déterminer si le traitement à l'éculizumab pouvait être adapté sur une base individuelle en fonction du poids corporel du patient. Ils ont mesuré les taux plasmatiques d'éculizumab résiduel chez 9 adultes (7 SHUa et 2 HPN) traités selon le schéma posologique recommandé. Ils ont par la suite déterminé la variabilité inter et intra-individu, le taux d'élimination de l'éculizumab suivant l'arrêt du traitement ainsi que l'influence du poids corporel sur la pharmacocinétique du médicament. Afin d'évaluer l'efficacité du traitement, l'activité hémolytique du complément (CH50) était régulièrement mesurée avant une nouvelle perfusion. Un modèle de la pharmacocinétique de l'éculizumab

permettant de prédire l'activité du complément en fonction du poids corporel a été développé à l'aide des données recueillies.

Au total, 97 échantillons prélevés chez 9 patients ont été analysés. Lors de la phase de maintien, une variabilité intra-individu faible, avec un coefficient de variation (CV) égal ou inférieur à 25 % ($18,4 \pm 4,6$ %), et une variabilité inter-individu élevée allant de 55 à 733 µg/ml avec un CV de 63 % ont été observées (tableau 3). Chez les patients atteints de SHUa, le taux plasmatique d'éculizumab mesuré en phase de maintien était inversement proportionnel au poids ($R^2 = 0,66$; $p = 0,034$).

Tableau 3 Niveaux plasmatiques d'éculizumab résiduel libre, déterminés par dosage ELISA

PATIENT	CONDITION	POIDS, kg	MESURES D'ÉCULIZUMAB, N	CONCENTRATION RÉSIDUELLE MOYENNE D'ÉCULIZUMAB, µg/ml (±ÉCART-TYPE)	CONCENTRATION RÉSIDUELLE MINIMALE ET MAXIMALE D'ÉCULIZUMAB, µg/ml	CV INTRA-INDIVIDU, %
1	SHUa	63	5	468 (±99)	378 - 597	21
2	SHUa	54	10	468 (±76)	450 - 568	16
3	SHUa	50	8	733 (±164)	536 - 947	22
4	SHUa	92	3	55 (±12)	44 - 68	22
5	SHUa	59	14	376 (±68)	290 - 525	18
6	SHUa	56	23	366 (±68)	222 - 484	18
7	SHUa	81	5	107 (±15)	88 - 135	14
8	HPN	65	13	187 (±47)	113 - 253	25
9	HPN	87	8	161 (±16)	155 - 188	10

Source : Gatault *et al.*, 2015

Abréviations : CV : coefficient de variation; HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne; N : nombre; SHUa : syndrome hémolytique et urémique atypique

Selon le modèle pharmacocinétique développé, la clairance était significativement influencée par le poids corporel ($p = 0,0001$). La demi-vie d'élimination chez un patient de poids corporel moyen (63 kg) a été estimée à 12,4 jours, chutant de 19,5 à 7,8 jours pour une augmentation du poids corporel de 40 à 100 kg.

Selon la conclusion des auteurs, la dose fixe actuellement recommandée en phase de maintien pour les adultes est associée à une concentration excessive d'éculizumab résiduel chez certains patients, particulièrement chez ceux présentant un faible poids corporel. Considérant le coût élevé de ce traitement, les auteurs estiment que des économies majeures pourraient être réalisées par la surveillance thérapeutique du médicament et l'ajustement de la posologie aux besoins individuels des patients. Ceci permettrait également d'éviter des doses potentiellement inutiles ou excessives, réduisant par le fait même les risques d'effets secondaires [Gatault *et al.*, 2015].

5.3.2 Les taux plasmatiques d'éculizumab et l'activité CH50 sont des biomarqueurs permettant de surveiller le blocage du complément chez les patients atteints d'HPN traités à l'éculizumab

L'étude de Peffault de Latour et ses collaborateurs [2015] avait pour objectif de corréliser les données cliniques, l'activité du complément et les taux résiduels d'éculizumab libre chez des patients atteints d'HPN traités à l'éculizumab. Sur une période de 18 mois, l'activité du complément (CH50), les niveaux d'éculizumab libre, les biomarqueurs d'hémolyse ainsi que divers paramètres cliniques ont été mesurés avant chaque injection chez 22 patients adultes (tableau 4).

Tableau 4 Corrélation entre les taux circulants d'éculizumab résiduel, l'activité du complément (CH50) et les paramètres cliniques de patients atteints d'HPN traités à l'éculizumab

PARAMÈTRES	TAUX PLASMATIQUES D'ÉCULIZUMAB RÉSIDUEL			
	< 35 µg /ml	35 à 100 µg /ml	100 à 200 µg/ml	>200 µg/ml
Échantillons, n	19	40	124	70
LDH, UI/l	459 (402 à 516)	462 (428 à 520)	450 (377 à 492)	467 (435 à 504)
Hémoglobine, g/dl	9,1 (8,7 à 9,4)	9,6 (9,0 à 10,6)	10,1 (9,8 à 10,8)	10,3 (9,9 à 10,6)
Bilirubine, µM/l	24 (21 à 26)	22 (17 à 31)	18 (15 à 20)	17 (14 à 24)
ARC, x10 ³ /l	148 (139 à 165)	181 (148 à 227)	139 (112 à 198)	110 (98 à 212)
Besoin en transfusion, n (%)	2 (11)	2 (1)	1 (1)	0 (0)
CH50 <10 %, n (%)	6 (32)	55 (39)	67 (54)	47 (68)
Hémoglobinurie, n (%)	5 (26)	33 (24)	27 (22)	7 (11)
Douleur abdominale, n (%)	5 (26)	13 (9)	20 (17)	1 (2)
Infection, n (%)	0 (0)	6 (6)	6 (6)	4 (7)

Source : Peffault de Latour *et al.*, 2015.

Abréviations : ARC : numération des réticulocytes (de l'anglais *absolute reticulocyte count*); CH50 : activité de la voie terminale du complément; LDH : lactate déshydrogénase; UI : unité internationale

Afin de déterminer la concentration minimale d'éculizumab nécessaire à l'inhibition complète de l'activité du complément, les auteurs ont préalablement réalisé une courbe concentration-réponse *in vitro*. Pour ce faire, le plasma de patients souffrant d'HPN ainsi que le plasma de sujets normaux auxquels des quantités croissantes d'éculizumab ont été ajoutées ont par la suite été analysés. Il a été déterminé qu'un taux de 210 µg/ml d'éculizumab était associé à une inactivation du complément (activité CH50 <10 %).

Pour les analyses de corrélation, seules les données enregistrées après un minimum de 6 mois de traitements (période nécessaire pour assurer la stabilisation du traitement et de l'état du patient) ont été utilisées. Une corrélation significative a été observée entre des niveaux élevés d'éculizumab et le blocage de l'activité CH50 (p = 0,002). De faibles taux plasmatiques d'éculizumab résiduel (<50 µg/ml) étaient associés à une bilirubine élevée (p <0,001), le besoin de transfusion (p = 0,034), des taux supérieurs d'hémoglobinurie (p = 0,03), ainsi qu'à une activité détectable du complément (CH50 >10 %; p = 0,004).

Selon la conclusion des auteurs, l'analyse concomitante de l'activité CH50 et des taux plasmatiques résiduels du médicament constitue une stratégie de surveillance prometteuse du blocage du complément chez les patients atteints d'HPN traités à l'éculizumab. De plus, les résultats de ces dosages pourraient faciliter la prise en charge des patients sur une base régulière et permettre d'évaluer ou de modifier les posologies possiblement sous-optimales.

Les auteurs rapportent d'ailleurs deux cas pour lesquels l'analyse à la fois de l'activité CH50 et des taux plasmatiques d'éculizumab résiduel se sont avérés utiles dans l'ajustement de la posologie chez des patients atteints d'HPN traités à l'éculizumab (annexe C).

5.3.2 Le dosage des concentrations plasmatiques résiduels d'éculizumab permet d'identifier la cause d'une hémolyse résiduelle persistante chez certains patients atteints d'HPN

L'étude de Subia Hidalgo et ses collaborateurs [2017] avait notamment pour objectif d'expliquer les causes d'une hémolyse résiduelle persistante observée chez certains patients atteints d'HPN traités à l'éculizumab. Afin d'exclure un blocage incomplet du complément, les auteurs ont évalué l'activité CH50, les niveaux de sC5b-9 et de C3, les taux d'éculizumab libre, ainsi que les biomarqueurs d'hémolyse (p. ex. LDH, hémoglobine, bilirubine). L'étude incluait 12 patients atteints d'HPN dont la majorité présentait des signes de faible hémolyse bien que traités depuis au moins un an. Neuf patients recevaient 900 mg aux deux semaines alors que trois recevaient 1 200 mg aux deux semaines en raison de poussées d'hémolyse sous la dose habituelle. Les échantillons ont été prélevés avant, après et 7 jours suivant l'administration d'une dose sur une période de 4 semaines (2 cycles d'éculizumab).

Les auteurs ont préalablement déterminé, à l'aide d'une courbe concentration-réponse, que la concentration minimale d'éculizumab requise pour inhiber complètement l'activité du complément (CH50 <10 %) était de $110 \pm 9 \mu\text{g/ml}$ d'éculizumab libre.

Chez un patient, les taux plasmatiques d'éculizumab ($85 \pm 8 \mu\text{g/ml}$) ont chuté sous le seuil expérimental préalablement déterminé. Toutefois, l'activité CH50 s'est avérée négative dans tous les échantillons analysés. Seuls certains patients présentaient occasionnellement des traces de sC5b-9. De plus, le traitement à l'éculizumab a permis de bloquer l'hémolyse intravasculaire chez tous les patients, comme il est suggéré par une augmentation significative de l'hémoglobine et une réduction drastique des taux de LDH plasmatique. Selon les auteurs, ces résultats indiquent un blocage adéquat du complément et suggèrent plutôt une hémolyse extravasculaire.

De plus, chez les patients présentant des signes d'hémolyse résiduelle continue, un fort pourcentage d'érythrocytes avec dépôts de C3 activé et de réticulocytes, un taux élevé de bilirubine ainsi qu'une légère augmentation de LDH ont été observés. Selon les auteurs, ces paramètres correspondent aux critères d'une hémolyse extravasculaire, tels que précédemment décrits [Hill et al., 2010; Risitano et al., 2009].

Selon la conclusion des auteurs, ces résultats fournissent des preuves supplémentaires voulant que l'évaluation des taux plasmatiques de l'éculizumab libre et de l'activité de la voie terminale du complément procure des informations utiles afin de personnaliser l'administration de l'éculizumab [Subias Hidalgo *et al.*, 2017].

5.3.2 Personnalisation du schéma posologique par l'augmentation des intervalles de perfusion d'éculizumab chez les patients atteints de SHUa

L'étude de Volokhina et ses collaborateurs [2017] avait pour objectif d'évaluer la possibilité d'individualiser le traitement à l'éculizumab par une diminution de la fréquence des injections. Les niveaux plasmatiques d'éculizumab résiduel ainsi que le blocage du complément ont été évalués lors de la phase d'induction et de maintien du traitement selon le schéma posologique standard et selon des intervalles prolongés de perfusion chez 11 patients (âgés de 1,3 à 62 ans) atteints de SHUa. Les résultats du dosage plasmatique de l'éculizumab résiduel sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 Concentrations plasmatiques d'éculizumab résiduel chez les patients atteints de SHUa et traités selon des intervalles standards et selon des intervalles prolongés de perfusion

INTERVALLE DES DOSES EN PHASE DE MAINTIEN, SEMAINE	PATIENTS, N	MESURES, N	CONCENTRATION PLASMATIQUE D'ÉCULIZUMAB RÉSIDUEL
Intervalle recommandé			
2	11	90	40 à 772 µg/ml
Intervalle prolongé			
3	9	38	61 à 367 µg/ml
4	8	38	11 à 256 µg/ml
5	5	6	13 à 161 µg/ml
6 à 8	5	10	0 à 41 µg/ml

Source : Volokhina *et al.*, 2017.

Pendant la phase de maintien, des niveaux élevés d'éculizumab (jusqu'à 772 µg/ml) ont été observés. Une prolongation des intervalles de 3 et 4 semaines était associée à une diminution statistiquement significative des concentrations d'éculizumab à chaque perfusion. À des intervalles de 6 à 8 semaines, les niveaux d'éculizumab n'étaient plus atteints.

Toutefois, chez deux patients âgés de 2 et 9 ans et recevant des injections aux 3 semaines, la cible de 50 µg/ml a été atteinte et maintenue, avec un blocage adéquat du complément, pour une période de 30 et 33 semaines, respectivement. Un troisième patient âgé de 11 ans et recevant des injections aux 4 semaines a maintenu des niveaux adéquats pour une période de 48 semaines. Selon les auteurs, ces cas particuliers illustrent comment la surveillance des taux plasmatiques de l'éculizumab et de l'activité du complément permet d'optimiser les intervalles d'administration de l'éculizumab, lesquels peuvent être maintenus sur une période prolongée.

Par ailleurs, chez un patient âgé de 21 ans avec une pneumonie sévère, la cible minimale d'éculizumab plasmatique et le blocage complet du complément n'ont pas été atteints à la seconde infusion de maintien. Selon les auteurs, ceci illustre que chez certains patients avec une maladie active, les posologies standards peuvent ne pas être suffisantes pour inactiver adéquatement le complément et que ces informations devraient être considérées dans la prise en charge clinique des patients.

Selon les auteurs, ces données fournissent un aperçu de la possibilité d'optimiser le schéma posologique de l'éculizumab par une diminution de la fréquence des perfusions, permettant ainsi de diminuer le fardeau de la thérapie pour les patients et le coût élevé associé à ce traitement [Volokhina *et al.*, 2017].

5.3.2 La surveillance des taux plasmatiques d'éculizumab et de l'activité du complément permet d'adapter le traitement des patients atteints de troubles rénaux distincts

L'étude de Wehling et ses collaborateurs [2017] avait comme objectif d'explorer le profil des biomarqueurs d'activation du complément et le bénéfice de la surveillance thérapeutique de l'éculizumab chez des patients atteints d'une maladie rénale. L'étude a été menée auprès de 23 patients traités à l'éculizumab, dont 12 atteints de SHUa, 9 de GC3 et 2 de rejet aigu de greffe rénale médié par anticorps (RARMaC). L'activation du complément était notamment évaluée par l'analyse de l'activité de la voie classique (CH50), de la voie alterne (AF50) et de certains produits d'activation du complément, notamment les protéines C3, C3d et le complexe sC5b-9.

L'analyse des niveaux plasmatiques d'éculizumab a révélé une variabilité inter-individu élevée, avec des niveaux allant de 64 à 1 082 µg/mL. Les patients pédiatriques atteints principalement de SHUa, ont montré une tendance à accumuler l'éculizumab plasmatique à chaque nouvelle dose, ce qui supporte, selon les auteurs, une corrélation entre l'accumulation du médicament et un faible poids corporel.

La majorité des patients ont répondu au traitement par une diminution significative de l'activité CH50 et AF50, du taux de sC5b-9 et une amélioration de leur condition clinique. Certains patients ont cependant présenté une réponse incomplète, voire absente. Notamment, chez deux patients atteints de SHUa, des niveaux stagnants ou croissants de sC5b-9 ont été observés. Par ailleurs, malgré une réduction marquée des niveaux de sC5b-9, trois des neuf patients atteints de GC3 ont subi une rechute clinique de la maladie et trois autres ont présenté une rémission partielle.

Afin de mieux comprendre ces différences et d'illustrer l'importance de surveiller à la fois les biomarqueurs du complément et les taux plasmatiques du médicament, les auteurs ont décrit en détail trois cas appartenant à chacune des entités cliniques à l'étude (SHUa, GC3 et RARMaC). Ces cas sont résumés à l'annexe D.

À la lumière de ces résultats, les auteurs proposent de réévaluer les schémas posologiques de l'éculizumab en fonction de l'hétérogénéité des pathologies rénales dépendantes du complément. Selon la conclusion des auteurs, une analyse complète du complément ainsi qu'une surveillance du médicament est nécessaire pour distinguer les causes d'activation non contrôlée du complément et pour déterminer l'efficacité du traitement selon les troubles rénaux distincts. L'accumulation de l'éculizumab chez certains patients indique la nécessité d'une thérapie adaptée. Les niveaux résiduels devraient être analysés afin d'éviter des dosages sous-optimaux. La surveillance à la fois des niveaux d'éculizumab résiduels et des biomarqueurs du complément permettent une modification sécuritaire du traitement en fonction des besoins du patient [Wehling *et al.*, 2017].

5.4 Validité analytique

Trois des études présentées précédemment comportaient des données de validation analytique de l'ELISA utilisé afin de quantifier les taux plasmatiques d'éculizumab [Volokhina *et al.*, 2017; Wehling *et al.*, 2017; Gatault *et al.*, 2015].

Volokhina et ses collaborateurs [2017] ont déterminé la linéarité de leur test en réalisant des dilutions séquentielles d'un échantillon contenant 383 µg/ml d'éculizumab. Un coefficient de variation de 10,5 % a été obtenu selon la courbe standard. La limite de détection du test était de 8 µg/ml pour les échantillons non dilués. Des coefficients de variation intra-essai de 2,9 % et inter-essai de 5,2 % ont été obtenus. Le taux de recouvrement a été déterminé à partir de 20 contrôles contenant 50 µg/ml (68 ± 31 %), 75 µg/ml (66 ± 25 %) et 150 µg/ml (74 ± 17 %).

Wehling et ses collaborateurs [2017] rapportent des coefficients de variation intra et inter-essais de 5,2 % (n = 12) et 13,3 % (n = 30), respectivement. Un taux de recouvrement moyen de 87,2 ± 9,8 % a été obtenu dans le sérum humain.

Gatault et ses collaborateurs [2015] n'ont observé aucun faux positif parmi les 60 échantillons testés provenant de donneurs sains (n = 30) et de patients atteints d'une maladie auto-immune (n = 30).

5.5 Données fournies par le demandeur

Différentes dilutions d'un échantillon comportant une concentration cible de 159 µg/ml ont été utilisées afin d'évaluer la variabilité intra-essai (n = 10). Les concentrations d'éculizumab mesurées aux 3 dilutions les plus faibles (1/6 400, 1/3 200 et 1/1 600), et dont l'absorbance était incluse dans la courbe de calibration, ont été utilisées pour effectuer les calculs. Une concentration moyenne de 154 µg/ml avec un écart-type de 8,79 µg/ml et un coefficient de variation de 6 % ont été obtenus.

La variabilité inter-essai (n = 14) a été déterminée par l'analyse d'un échantillon comportant une concentration de 31,25 µg/ml d'éculizumab. Une concentration moyenne de 31,28 µg/ml avec un écart-type de 2,55 µg/ml et un coefficient de variation de 8 % ont été obtenus.

6 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire de l'analyse* permettant le dosage quantitatif de l'éculizumab plasmatique par ELISA chez les patients traités avec ce produit. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. L'évaluation des coûts est présentée au tableau 6. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- L'analyse proposée par le demandeur ciblerait tous les patients recevant un traitement avec l'éculizumab.
- Selon les statistiques de facturation de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), 40 patients ont bénéficié de ce traitement en 2016 par l'intermédiaire de la mesure du patient d'exception (annexe B).

- L'analyse serait effectuée pour assurer le suivi des concentrations plasmatiques d'éculizumab afin, notamment, d'en adapter le régime posologique. Selon l'opinion des experts consultés, bien que les algorithmes actuels soient empiriques, il est anticipé que quatre dosages par année par patient pourraient être réalisés.
- L'analyse proposée a fait l'objet de 13 envois hors Québec en 2015-2016 à un coût moyen de 183,38 \$ par analyse.
- Le rapatriement de l'ensemble de ces tests est prévu dès la première année suivant un ajout de l'analyse au *Répertoire*.
- Il est anticipé que 184, 204 et 228 analyses seraient réalisées au cours des trois prochaines années, respectivement.
- Ces analyses représenteraient 100 % des analyses prévues pour les patients du système de santé public québécois.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 185,55.

Tableau 6 Coûts liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant le dosage quantitatif de l'éculizumab plasmatique par ELISA

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Analyses Hors Québec	13	13	13	39
Coûts	2 384\$	2 384 \$	2 384 \$	7152 \$
Analyses ELISA	184	204	228	616
Coûts	34 141 \$	37 852 \$	42 305\$	114 299 \$
Impact net	31 757 \$	35 468 \$	39 921 \$	107 147 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			67 996 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			145 927 \$

Ainsi, l'ajout de l'analyse permettant le dosage quantitatif de l'éculizumab plasmatique par ELISA pourrait générer des coûts d'environ 100 000 \$ pour le total des trois premières années.

Par ailleurs, compte tenu d'une variabilité inter-individu importante de la concentration plasmatique d'éculizumab à la suite d'un traitement, il est difficile de quantifier l'effet de cette analyse sur les coûts de traitement. En effet, en considérant le régime posologique recommandé, une accumulation des taux plasmatiques résiduels est observée chez certains patients, alors que d'autres présentent des taux inférieurs à la concentration thérapeutique. Toutefois, à titre informatif et selon les régimes posologiques issus de la monographie de produit de Santé Canada, les coûts⁶ de traitement annuels en éculizumab pour l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et pour le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) sont estimés à environ 550 000 \$ et 740 000 \$ par patient, respectivement.

⁶ Le prix de l'éculizumab a été tiré de l'extrait d'avis portant sur son évaluation par la direction du médicament en 2011. Il était alors de 6 742 \$ pour un flacon de 300 mg.

7 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

L'éculizumab est considéré comme l'un des médicaments les plus coûteux au monde, conduisant à des débats politiques et éthiques sur les coûts des soins de santé et sur l'accessibilité de ce traitement.

Aux Pays-Bas, cette situation a conduit à l'élaboration d'une nouvelle directive, rédigée par le National Working Group aHUS, qui recommande désormais un régime restrictif d'éculizumab. De plus, récemment, le National Health Care Institute néerlandais a refusé le remboursement de l'éculizumab en tant que traitement à vie.⁷

Selon un rapport d'évaluation des technologies suédois, l'éculizumab est à l'origine d'un conflit éthique fondamental entre l'égalité des droits et le traitement médical pour tous les êtres humains, par opposition aux risques d'effets de déplacement⁸ en raison du coût très élevé du médicament. D'autre part, s'abstenir d'un traitement efficace pour des raisons purement économiques est une stratégie éthiquement problématique [Sallerfors *et al.*, 2012].

Le Highly Specialized Technology Committee (HSTC) du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a exigé une justification sans précédent de la tarification du médicament, incluant les coûts de développement de l'éculizumab. Le comité a consulté les intervenants, y compris les cliniciens, les patients, les familles et les soignants, ce qui suggère que le fardeau des soins a été activement pris en compte. Cette décision illustre que les payeurs deviennent proactifs dans la gestion du dosage et de l'utilisation des médicaments, tout en exigeant de nouveaux types de preuves pour justifier des prix très élevés pour les médicaments orphelins [NICE, 2015; Paul *et al.*, 2014].

Le dosage plasmatique de l'éculizumab et la personnalisation du schéma posologique pourraient potentiellement permettre de réduire les coûts de ce traitement et les enjeux qu'ils soulèvent.

Par ailleurs, selon les experts consultés, les résultats de l'analyse des concentrations plasmatiques de l'éculizumab permettrait d'en apprendre davantage sur la pharmacodynamie des inhibiteurs de la voie terminale du complément. Comme ces inhibiteurs peuvent avoir des effets secondaires sérieux, il faut utiliser la dose minimale efficace, c'est-à-dire, la dose légèrement au-dessus de celle où tous les signes cliniques et para-cliniques de la maladie disparaissent. Or, si la dose minimale efficace ne corrèle pas avec la concentration sanguine, l'indication de dosage devient caduque et c'est plutôt l'ampleur du désordre de la voie alterne (en fonction des anomalies moléculaires) qui devrait guider les indications de traitement. Si la dose minimale requise corrèle, le suivi du traitement pourrait s'en trouver simplifié.

⁷ CUREIHUS (Curious and Cure in HUS) [site Web], disponible à : <http://cureihus.nl/research/cureihus/> (consulté le 8 mai 2017).

⁸ Les risques de déplacement dans ce contexte ce définissent par le fait que d'autres groupes de patients ou d'autres traitements seront négativement affectés par l'introduction de la technologie à l'étude [Sallerfors *et al.*, 2012].

8 POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

International Society of Nephrology

En décembre 2016, ce groupe d'experts a publié les conclusions d'une conférence internationale concernant la prise en charge du SHUa et des GC3. Selon ces experts, le schéma posologique indiqué dans les essais cliniques est recommandé, bien que deux options de modifications de posologie aient été considérées : 1) la dose minimale requise pour obtenir un blocage adéquat du complément; et 2) une procédure d'arrêt de traitement. Selon les auteurs, ces deux options nécessitent une surveillance de l'activité totale du complément (CH50), de l'activité hémolytique de la voie alternative (AH50) et des niveaux plasmatiques résiduels d'éculizumab libre ou lié par la méthode ELISA. Le niveau résiduel recommandé lors d'un blocage thérapeutique du complément est de 50 à 100 µg/ml [Goodship *et al.*, 2017].

UK aHUS Rare Disease Group

Ce groupe, formé par le UK Renal Association et le British Association for Pediatric Nephrology, suggère que la surveillance des patients traités à l'éculizumab comporte le dosage des niveaux sériques résiduels du médicament, avec une valeur cible supérieure à 100 µg/ml, en plus de l'analyse de l'activité des voies classique (CH50) et alterne (AF50) du complément. Selon eux, le dosage des niveaux résiduels d'éculizumab permet de guider les investigations subséquentes et la prise en charge des patients atteints de SHUa qui ne répondent pas au traitement ou qui manifestent des signes de rechute [Wong *et al.*, 2016].

HUS International

Ce groupe d'experts cliniciens et de chercheurs internationaux, s'intéressant au syndrome hémolytique urémique, a publié en 2015 des recommandations de pratique clinique pour la prise en charge du SHUa chez les enfants [Loirat *et al.*, 2016].

Selon les auteurs, les niveaux plasmatiques d'éculizumab semblent actuellement fournir un moyen optimal de surveiller le traitement, lorsqu'indiqué, notamment lors de situation connue pour activer le complément (infection, immunisation, chirurgie électorale, transplantation, grossesse, période post-partum) ou lorsque des signes cliniques du SHUa réapparaissent. Lorsque le blocage du complément n'est pas obtenu, l'identification de la cause est nécessaire et pourrait être attribuable à une dose insuffisante, particulièrement chez les enfants légèrement sous le poids exigeant une dose plus élevée [Loirat *et al.*, 2016].

L'augmentation de l'intervalle entre les doses ou la diminution des doses devraient être considérées uniquement chez les patients qui maintiennent une activité CH50 inférieure à 10 % malgré le changement de posologie. Dans ce cas, l'évaluation concomitante des niveaux plasmatiques d'éculizumab sera utile pour guider la modification du schéma posologique [Loirat *et al.*, 2016].

Groupe français d'étude pour le SHUa/GC3

L'évaluation de l'inhibition du complément par l'analyse de l'activité CH50 ou du niveau plasmatique d'éculizumab peut être utile pour évaluer des doses possiblement sous-optimales lors d'une augmentation de l'intervalle entre les doses ou lorsque les paramètres cliniques ou histologiques suggèrent une réponse incomplète [Zuber *et al.*, 2012].

Réseau HPN Canada (Canadian PNH Network)

Selon ce groupe d'experts, lors de la prise en charge des patientes enceintes atteintes d'HPN et traité à l'éculizumab, l'augmentation de la dose ou de la fréquence des doses peut prévenir de graves manifestations cliniques de l'HPN et minimiser les complications maternelles et fœtales. Une telle stratégie d'anticipation de changement posologique pourrait être facilitée par la capacité de quantifier les niveaux plasmatiques d'éculizumab [Patriquin et Leber, 2015].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Sans mentionner spécifiquement le dosage plasmatique de l'éculizumab, le NICE recommande le remboursement de ce dernier dans le traitement du SHUa selon certaines conditions, lesquelles incluent la mise en place d'un programme de recherche afin d'évaluer quand le traitement pourrait être arrêté ou la posologie modifiée [NICE, 2015].

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Dosage quantitatif de l'éculizumab plasmatique

La recommandation de l'INESSS

- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Les données probantes actuellement disponibles ont été jugées insuffisantes pour recommander l'introduction de l'analyse.
- ✓ Les données locales de validité analytique sont insuffisantes.

ANNEXE A : Posologies et modifications posologiques recommandées pour l'administration de l'Éculizumab [Alexion Pharma, 2016]

Schéma posologique recommandé pour la prise en charge des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

- 600 mg par semaine pour les 4 premières semaines;
- 900 mg pour la cinquième dose une semaine plus tard;
- 900 mg toutes les deux semaines par la suite.

L'éculizumab doit être administré aux moments recommandés d'administration du schéma posologique, ou au cours des deux jours précédents ou suivant ces moments (± 2 jours).

Schéma posologique recommandé pour la prise en charge du syndrome hémolytique urémique atypique (SHUa)

Patients âgés de 18 ans et plus

- 900 mg tous les 7 jours pour les 4 premières semaines;
- 1 200 mg pour la cinquième dose une semaine plus tard;
- 1 200 mg tous les 14 jours par la suite.

Patients âgés de moins de 18 ans

L'éculizumab doit être administré selon le poids corporel du patient conformément au calendrier suivant (tableau A1) :

Tableau A-1 Recommandations posologiques pour les patients âgés de moins de 18 ans atteints de SHUa

POIDS CORPOREL	PHASE D'INDUCTION	PHASE DE MAINTIEN
≥40 kg	900 mg/semaine x 4 doses	1 200 mg à la semaine 5, puis 1 200 mg/14 jours
30 à <40 kg	600 mg/semaine x 2 doses	900 mg à la semaine 3, puis 900 mg/14 jours
20 à <30 kg	600 mg/semaine x 2 doses	600 mg à la semaine 3, puis 600 mg/14 jours
10 à <20 kg	600 mg/semaine x 1 dose	300 mg à la semaine 2, puis 300 mg/14 jours
5 à <10 kg	300 mg/semaine x 1 dose	300 mg à la semaine 2, puis 300 mg/21 jours

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

L'éculizumab doit être administré aux moments recommandés d'administration du schéma posologique, ou au cours des deux jours précédant ou suivant ces moments (± 2 jours).

Une dose complémentaire doit être administrée en cas de soutien concomitant par traitement sérique (plasmaphérèse, échange plasmatique ou perfusion de plasma frais congelé). 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.

ANNEXE B : Portrait d'usage de l'Éculizumab

Une étude rétrospective de cohorte longitudinale a été menée à partir des banques de données administrées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Les renseignements présentés dans le tableau B-1 sont issus du fichier des services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre du Régime général d'assurance médicament (RGAM).

Tableau B-1 Coûts associés à l'usage de l'éculizumab

Population	Individu	Rx	Montant		
			Médicament	Honoraire	RAMQ
2009	2	29	197 693 \$	81 \$	197 544 \$
2010	2	132	893 138 \$	437 \$	892 672 \$
2011	6	193	1 305 868 \$	658 \$	1 305 022 \$
2012	6	438	3 056 865 \$	1 506 \$	3 054 516 \$
2013	13	713	5 097 431 \$	2 896 \$	5 094 560 \$
2014	27	1 441	10 308 005 \$	4 248 \$	10 304 812 \$
2015	27	1 951	13 971 851 \$	5 507 \$	13 970 255 \$
2016	40	941	19 357 894 \$	6 964 \$	19 351 551 \$
2017*	36	278	7 180 230 \$	2 496 \$	7 176 954 \$

Abréviations : RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; Rx : nombre de dose

*Donnée du 1^{er} janvier au 31 mars 2017.

ANNEXE C : Rapports de cas présentés par Peffault de Latour et ses collaborateurs [2015]

Homme de 63 ans atteints d'HPN hémolytique, sans signe de défaillance de la moelle osseuse

Ce patient présentait un indice de masse corporel (IMC)⁹ de 29. Avant l'induction du traitement, il nécessitait des transfusions de globules rouges aux deux semaines. Après six mois de traitement selon la posologie recommandée (900 mg aux deux semaines), des transfusions aux trois semaines étaient toujours nécessaires. L'évaluation de l'activité CH50 a révélé que celle-ci surpassait régulièrement 40 % et que les niveaux résiduels d'éculizumab étaient inférieurs à 50 µg/ml. Pour cette raison, la posologie a été augmentée à 1 200 mg/ml aux 15 jours. La condition hématologique du patient s'est améliorée. Après trois mois de traitement, le patient ne nécessitait plus de transfusion et l'activité CH50 était indétectable (<10 %) [Peffault de Latour *et al.*, 2015].

Homme de 24 ans avec anémie aplasique, hémolyse et présence d'un clone HPN représentant 65 % des leucocytes

Trois mois après l'initiation du traitement, le patient présentait toujours des niveaux élevés de LDH. L'évaluation de l'activité CH50 a révélé des valeurs régulièrement sous 15 % avant chaque injection et des taux d'éculizumab résiduel supérieur à 50 µg/ml. Les auteurs ont décidé de ne pas augmenter la posologie, attribuant les niveaux élevés de LDH à la récupération hématopoïétique dans le contexte de l'anémie aplasique récemment traitée à l'aide d'immunosuppresseurs. Trois mois suivant cette décision, le patient présentait des niveaux normaux de LDH et d'hémoglobine [Peffault de Latour *et al.*, 2015].

⁹ Selon le critère international, l'embonpoint correspond à un IMC égal ou supérieur à 25, alors que l'obésité correspond à un IMC égal ou supérieur à 30 (Organisation mondiale de la Santé (OMS). Obésité et surpoids [site Web], disponible à : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/> (consulté le 11 mai 2017)).

ANNEXE D : Rapports de cas présentés par Wehling et ses collaborateurs [2017]

Garçon de 8 ans atteints de SHUa

Chez ce patient, la surveillance des niveaux plasmatiques d'éculizumab a permis de constater que l'administration de 900 mg d'éculizumab aux deux semaines pendant cinq mois était associée à une augmentation des taux résiduels d'éculizumab libre dans le temps (accumulation du médicament), atteignant des niveaux 9 fois supérieurs à ceux recommandés. La posologie a été réduite à 600 mg aux deux semaines, suivi de 900 mg aux trois semaines, puis 1 200 mg aux quatre semaines. Les concentrations plasmatiques ont graduellement chuté en fonction des modifications posologiques à des niveaux approximatifs de 400 µg/ml d'éculizumab. Les niveaux de sC5b-9 sont demeurés stables malgré les modifications posologiques. L'activité hémolytique de la voie classique est demeurée indétectable (CH50) alors qu'une activité résiduelle de la voie alterne (AF50), jusqu'à 20 % de la normale, était parfois détectable. Le patient est demeuré en rémission [Wehling *et al.*, 2017].

Homme de 21 ans avec glomérulonéphrite à dépôts isolés de C3

Chez ce patient en rémission, sous traitement standard d'éculizumab depuis un an (900 mg aux deux semaines), la surveillance des niveaux plasmatiques de médicament a permis de constater le maintien d'un taux approximatif de 80 µg/ml tout au long du traitement. Le complexe sC5b-9 était indétectable deux mois suivant l'initiation du traitement et l'activité des voies classique (CH50) et alterne (AF50) était abolie. Malgré une forte diminution du sC5b-9, le taux de C3 est demeuré faible, tandis que le taux de C3d augmentait, signe d'une activation continue du complément en amont de C5. Après un an de traitement, une rechute a été constatée avec une protéinurie sévère, des taux plasmatiques d'éculizumab inférieurs à 10 µg/ml et des taux urinaires post-doses atteignant 56 µg/ml, ainsi qu'une augmentation des niveaux du complexe sC5b-9. Le traitement a donc été interrompu. Une thérapie conventionnelle d'immunosuppresseurs a été entreprise avec des bénéfices modérés [Wehling *et al.*, 2017].

Homme de 42 ans avec suspicion de glomérulonéphrite chronique, receveur d'une seconde greffe rénale

Chez ce patient présentant des signes de RARMAc, le traitement à l'éculizumab a été initié 6 semaines suivant la greffe, avec 900 mg par semaine pendant 4 semaines. En raison de signes récurrents de rejet au jour 80 post-greffes et des niveaux toujours élevés de sC5b-9, la dose fut augmentée avec succès à 1 200 mg par semaine pendant 5 mois. Pendant ces 5 mois, le taux plasmatique d'éculizumab résiduel se situait approximativement entre 500 et 600 µg/ml. Les niveaux de sC5b-9 ont graduellement diminué et se sont normalisés. La dose a été réduite à 900 mg par semaine pendant 2 mois, puis la fréquence a été réduite à une dose tous les 12 jours avec une fonction rénale stable à long terme. Les niveaux plasmatiques d'éculizumab sont demeurés au-dessus de 400 µg/ml. Les niveaux de sC5b-9 sont restés inférieurs à la valeur de référence après une période de 6 mois. L'activité hémolytique des voies classique et alterne du complément est demeurée indétectable pour la majorité des dosages et les niveaux de C3 sont restés normaux tout au long du traitement sans élévation de C3d [Wehling *et al.*, 2017].

RÉFÉRENCES

- Alexion Pharma. Monographie de produit : PrSoliris^{MC} (éculizumab). Solution parentérale de 30 ml (10 mg/ml) (Anticorps monoclonal humanisé). Zurich, Suisse : Alexion Pharma GmbH; 2016. Disponible à : <http://alexionpharma.ca/documents/Product-Monograph-Soliris-French.aspx>.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: The impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108(4):1267-79.
- Gatault P, Brachet G, Ternant D, Degenne D, Recipon G, Barbet C, et al. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: Rationale for an individualized dosing schedule. *MAbs* 2015;7(6):1205-11.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: Conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(3):539-51.
- Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, Hillmen P. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica* 2010;95(4):567-73.
- Hillmen P. The role of complement inhibition in PNH. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:116-23.
- Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350(6):552-9.
- Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 2013;33(6):508-30.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):15-39.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. Londres, Angleterre : NICE; 2015. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/hst1>.
- Patriquin C et Leber B. Increased eculizumab requirements during pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Case report and review of the literature. *Clin Case Rep* 2015;3(2):88-91.
- Paul A, Morawski J, Spinner DS, Doyle JJ, Faulkner EC, Ransom JF. Global HTA assessments of ultra-orphan products: A case study of eculizumab (Soliris) and iduronate-2-sulfatase (Elaprase). *Value Health* 2014;17(7):A431.

- Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 2015;125(5):775-83.
- Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009;113(17):4094-100.
- Sallerfors B, Franzén T, Jansson L, Kuric N, Olsson P, Sjögren P, et al. Eculizumab treatment in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. HTA-report 2012:43. Göteborg, Suède : Region Västra Götaland, HTA-centre; 2012. Disponible à : <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Soliris%20incl%20app,%20statement%20%202012-01-23%20publicerad.pdf>.
- Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(8):2392-400.
- Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82(4):454-64.
- Soudabeh H, Ebrahim K, Nakisa H, Akbar D, Rozita HS, Bamedi T. Evaluation of complement regulatory components in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Cent Eur J Immunol* 2014;39(1):67-70.
- Subias Hidalgo M, Martin Merinero H, Lopez A, Anter J, Garcia SP, Ataulfo Gonzalez-Fernandez F, et al. Extravascular hemolysis and complement consumption in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients undergoing eculizumab treatment. *Immunobiology* 2017;222(2):363-71.
- Volokhina E, Wijnsma K, van der Molen R, Roeleveld N, van der Velden T, Goertz J, et al. Eculizumab dosing regimen in atypical HUS: Possibilities for individualized treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(4):671-8.
- Wehling C, Amon O, Bommer M, Hoppe B, Kentouche K, Schalk G, et al. Monitoring of complement activation biomarkers and eculizumab in complement-mediated renal disorders. *Clin Exp Immunol* 2017;187(2):304-15.
- Wong E, Challis R, Sheerin N, Johnson S, Kavanagh D, Goodship TH. Patient stratification and therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Immunobiology* 2016;221(6):715-8.
- Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(11):643-57.