

## AVIS

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

10 juillet 2014

Le Haut Conseil de la santé publique a rendu en 2012 deux avis successifs relatifs à la vaccination méningococcique conjuguée ACWY et à l'antibioprophylaxie des patients traités par Soliris® 300 mg solution à diluer pour perfusion (éculizumab) [1,2]. La mise à disposition récente du vaccin Bexsero® nécessite une actualisation de ces avis.

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) [3], les preuves du bénéfice clinique de Soliris® étant limitées aux patients ayant un antécédent de transfusions selon le libellé d'AMM en vigueur [4]. 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) [4,5]. 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 IgG2/4κ. 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 méningocoques récidivants, non seulement vis-à-vis des cinq sérogroupes de *Neisseria meningitidis* majoritairement incriminés dans les infections invasives humaines, A, B, C, Y et W, mais également vis-à-vis 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 [6,7] (Niveau 3)<sup>1</sup>.

Trois patients parmi 193 atteints d'HPN et traités par éculizumab ont développé des infections invasives à méningocoque [8]. Un autre cas d'IIM de sérotype W a été décrit sous Soliris® chez une patiente qui avait été vaccinée avec le vaccin tétravalent non conjugué Mencevax® [9].

En effet, 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 pas seulement un portage de souche de méningocoque.

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

Concernant 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 traitement anti-C5 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 vaccin quadrivalent non conjugué Mencevax® qui n'est plus disponible en France à ce jour) (Grade B) [1]. Cet avis est en concordance avec le résumé des caractéristiques du produit (RCP) 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 [3]. Ce RCP précise que 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 [3].

Le Haut Conseil de la santé publique a par la suite recommandé que le vaccin Bexsero® soit administré aux personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5, notamment celles traitées par éculizumab (Soliris®) [10].

L'efficacité préventive des vaccins méningococciques nécessite à la fois la présence d'anticorps bactéricides et de complément. Ainsi, chez les personnes déficitaires en complément, les vaccins risquent de ne pas avoir leur efficacité optimale. Ainsi, la vaccination de l'entourage proche (personnes vivant ou gardées sous le même toit) des personnes déficitaires par le vaccin tétravalent A,C,Y,W135 apparaît une mesure complémentaire utile. Malgré l'absence de données démontrant à ce jour un effet notable du vaccin Bexsero® sur le portage et la transmission des méningocoques B, il semble logique d'étendre cette mesure au vaccin Bexsero® afin de couvrir l'ensemble des sérogroupes.

Concernant l'antibioprophylaxie, aucune étude évaluant son efficacité au long cours sur la survenue d'IIM chez les patients traités au long cours par éculizumab n'est disponible à ce jour. Par contre, des cas d'IIM ont été décrits chez des sujets sous éculizumab qui étaient vaccinés contre les méningocoques [8]. La demi-vie de l'écilizumab est estimée à 297 h soit 12,4 jours [5]. En conséquence, en tenant compte de la nécessité d'atteindre cinq 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'écilizumab.

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 » [5].

Les premières utilisations de 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 [11]. Le choix de cette antibioprophylaxie a été inspiré par celui recommandé en France chez les patients drépanocytaires [12] ou aspléniques ainsi qu'en prophylaxie des rechutes de rhumatisme articulaire aigu (RAA) dans le but de prévenir les infections à pneumocoque ou à streptocoque du groupe A, ceci étant en conformité avec l'AMM des spécialités administrées par voie orale à base de phénoxyméthylpénicilline (pénicilline V). Ainsi, l'antibioprophylaxie recommandée comportait soit la pénicilline V (un million d'unités internationales deux fois par jour chez l'adulte) soit un macrolide en cas d'allergie établie à la pénicilline. Lors de l'obtention de l'AMM de Soliris® en 2007, ces recommandations ont été reconduites par l'ANSM [11]. Depuis l'obtention de l'extension d'indication de l'AMM de Soliris® en septembre 2011 aux adultes et aux enfants atteints de SHUa, ces recommandations ont été

reprises par le HCSP dans son avis du 9 novembre 2012 et étendues à l'adulte et l'enfant qui reçoivent un traitement par éculizumab, et ce, pendant toute la durée du traitement [2].

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 pourcentages de souches 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 ou aspléniques ainsi qu'en prophylaxie des rechutes de rhumatisme articulaire aigu (RAA) dans le but de prévenir des infections à pneumocoque ou à streptocoque du groupe A. En outre, le nombre de patients présentant en France une HPN ou un SHUa, et 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 être utilisées (azithromycine, roxithromycine). L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) n'avait 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-tendaient ces conseils thérapeutiques [11]. Toutefois, suite à des publications récentes relatives à des décès cardiovasculaires sous azithromycine et clarithromycine [13-16], l'Agence européenne du médicament travaille sur ce signal. Le risque identifié d'allongement de l'intervalle QT sous des macrolides doit être pris en compte chez les patients à risque d'allongement de l'intervalle QT ou chez ceux qui présentent une maladie cardiaque sous-jacente. Compte tenu que ces situations sont à gérer au cas par cas, il est recommandé qu'un avis d'expert spécialisé soit requis.

#### 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®) ;
- recommande chez ces patients la vaccination par le vaccin recombinant contre le méningocoque B (Bexsero®) à partir de l'âge de 2 mois et selon les schémas de l'AMM ;
- recommande que les personnes vivant dans l'entourage proche du patient soient vaccinées contre les méningocoques A,B,C,Y,W ;
- estime, sur la base des données disponibles :
  - que l'intérêt et le rationnel des choix antibiotiques proposés en prophylaxie (pénicilline V, macrolides en cas d'allergie) ne sont pas remis en cause ;
  - que ces antibiotiques, qui doivent continuer à être préconisés chez l'adulte, sont également préconisés chez l'enfant.

Il recommande ainsi :

- 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 quel que soit l'âge du patient, selon les modalités suivantes :
  - Pénicilline V
    - Chez l'adulte : 2 millions d'unités internationales/jour, en 2 prises quotidiennes ;
    - Chez l'enfant :
      - 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, le cas échéant après avis d'un expert.

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.

*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. Il faut se référer à l'information disponible sur la Base de données publique des médicaments, accessible par le site internet de l'ANSM<sup>2</sup>.*

*Le CTV a tenu séance le 19 juin 2014 : 16 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 1 abstention, X vote contre.*

*La CSMT a tenu séance le 10 juillet 2014 : 10 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

---

<sup>2</sup> <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

## Références

[1] 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. 12 juillet 2012.

Disponible sur [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712\\_meningonimenrix.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712_meningonimenrix.pdf) (consulté le 2/06/2014).

[2] Haut Conseil de la santé publique. 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.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=305> (consulté le 2/06/2014).

[3] 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000791/human_med_001055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (consulté le 2/06/2014).

[4] SOLIRIS®. Summary of product characteristics.

Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000791/WC500054208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf) (consulté le 2/06/2014).

[5] 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500119185.pdf) (consulté le 02/06/2014) (consulté le 2/06/2014).

[6] 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; 18(5): 780-84.

[7] 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.

[8] Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R: FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist* 2008, 13(9): 993-1000.

[9] Struijk GH, Bouts AH, Rijkers GT, Kuin EA, ten Berge IJ, Bemelman FJ: Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination. *Am J Transplant* 2013, 13(3): 819-20.

[10] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero®. 25 octobre 2013.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386> (consulté le 2/06/2014).

[11] 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](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f08919efba6c0176d994af87f58972fa.pdf) (consulté le 06/11/2012).

[12] 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](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf) (consulté le 06/11/2012).

[13] Schembri S, *et al*. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ* 2013; 346. f1235. doi: 10.1136/bmj.f1235.

Disponible sur <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f1235> (consulté le 2/06/2014).

[14] Ray WA, *et al*. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *New England Journal of Medicine*, 2012; 366(20): 1881-90.

Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1003833> (consulté le 2/06/2014).

[15] Svanström H *et al*. Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2013; 368(18): 1704-12.

Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1300799> (consulté le 2/06/2014).

[16] Rao GA, *et al*. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med*. 2014;12(2): 121-27. doi: 10.1370/afm.1601.

Disponible sur <http://www.annfammed.org/content/12/2/121.full.pdf+html> (consulté le 2/06/2014).

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

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<b>Niveau 1 :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li> <li>- Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés</li> <li>- Analyses de décision basée sur des études bien menées</li> </ul>	<b>A</b> Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2 :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li> <li>- Études comparatives non randomisées bien menées</li> <li>- Études de cohorte</li> </ul>	<b>B</b> Présomption scientifique
<b>Niveau 3 :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Études cas-témoin</li> </ul> <b>Niveau 4 :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Études comparatives comportant des biais importants</li> <li>- Études rétrospectives</li> <li>- Séries de cas</li> <li>- Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)</li> </ul>	<b>C</b> Faible niveau de preuve scientifique

Source : HAS. Elaboration de recommandations de bonne pratique. Fiche méthodologique, décembre 2010.

Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/bat\\_fs\\_redaction\\_rpc\\_cv\\_050111.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/bat_fs_redaction_rpc_cv_050111.pdf) (consulté le 2/06/2014).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 10 juillet 2014

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)