

L'eculizumab, bloqueur du complément (Soliris^R, Alexion Pharmaceuticals) : le nouveau traitement du SHU atypique

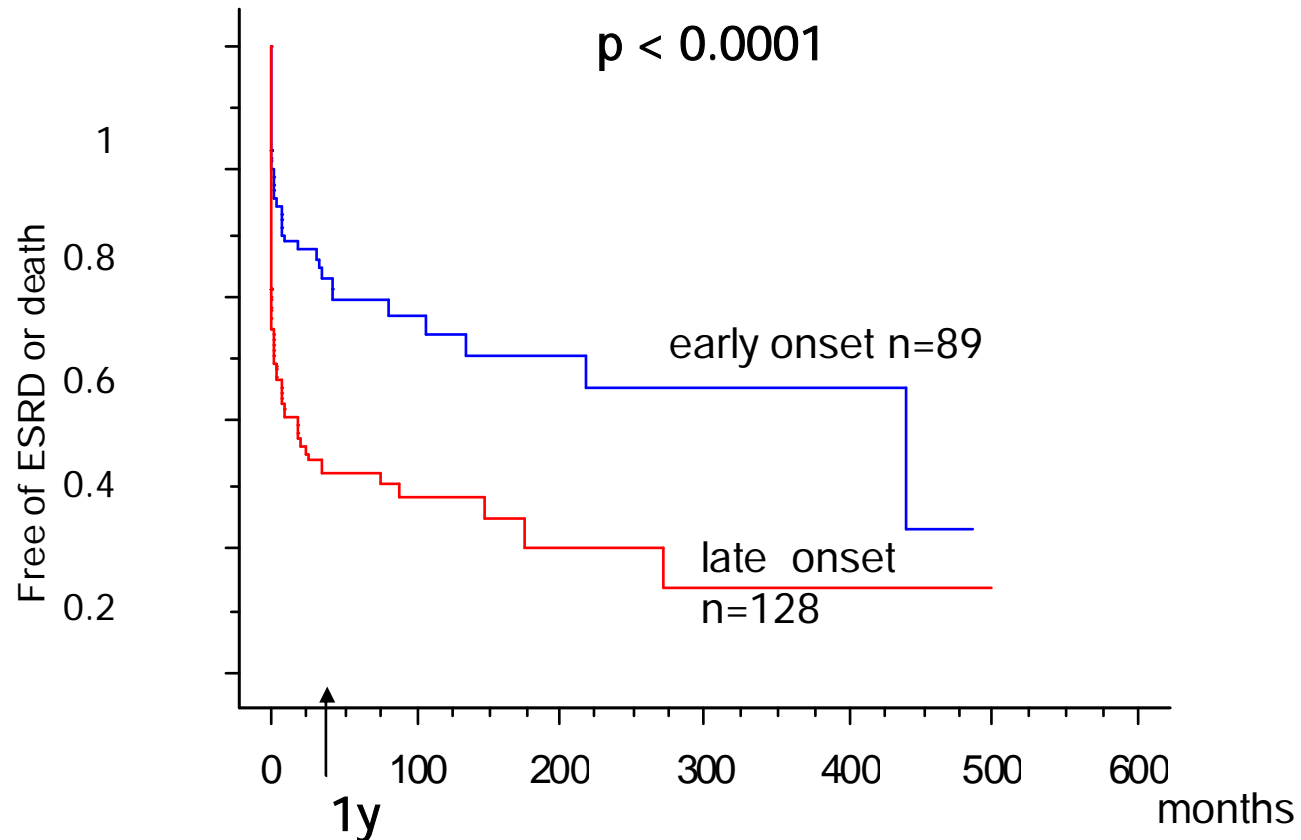
C.Loirat, Hopital Robert Debré, Paris

CJN, Marseille, 12-13 Mars 2010

aHUS: Outcome

French cohort (217 patients)

Age at onset influences the outcome



Mortality : 7% in children, 3% in adults

ESRD at last follow-up : 37% in children, 70% in adults

aHUS : « Guidelines for initial therapy »

Ariceta, Pediatr Nephrol 2009; Taylor, BJH 2009

(1) When to start ?

as soon as possible (within 24 h)

as soon as the patient's condition allows it (BP, volemia, hydroelectrolyte equilibrium, anemia...)

(2) Which volume ?

Exchange 1.5 plasma volume (60-75 ml/kg) with FFP for restitution

If PE is impossible, PI 10-20 ml/kg (if BP and cardiac function OK)

(3) Which frequency during the first month ?

- daily x ≥ 5 days (until normalization of platelets and LDH since several days)
- 5/week x 2 weeks
- 3/week x 2 weeks




(4) What are the situations which allow not to do PE or to stop early ?

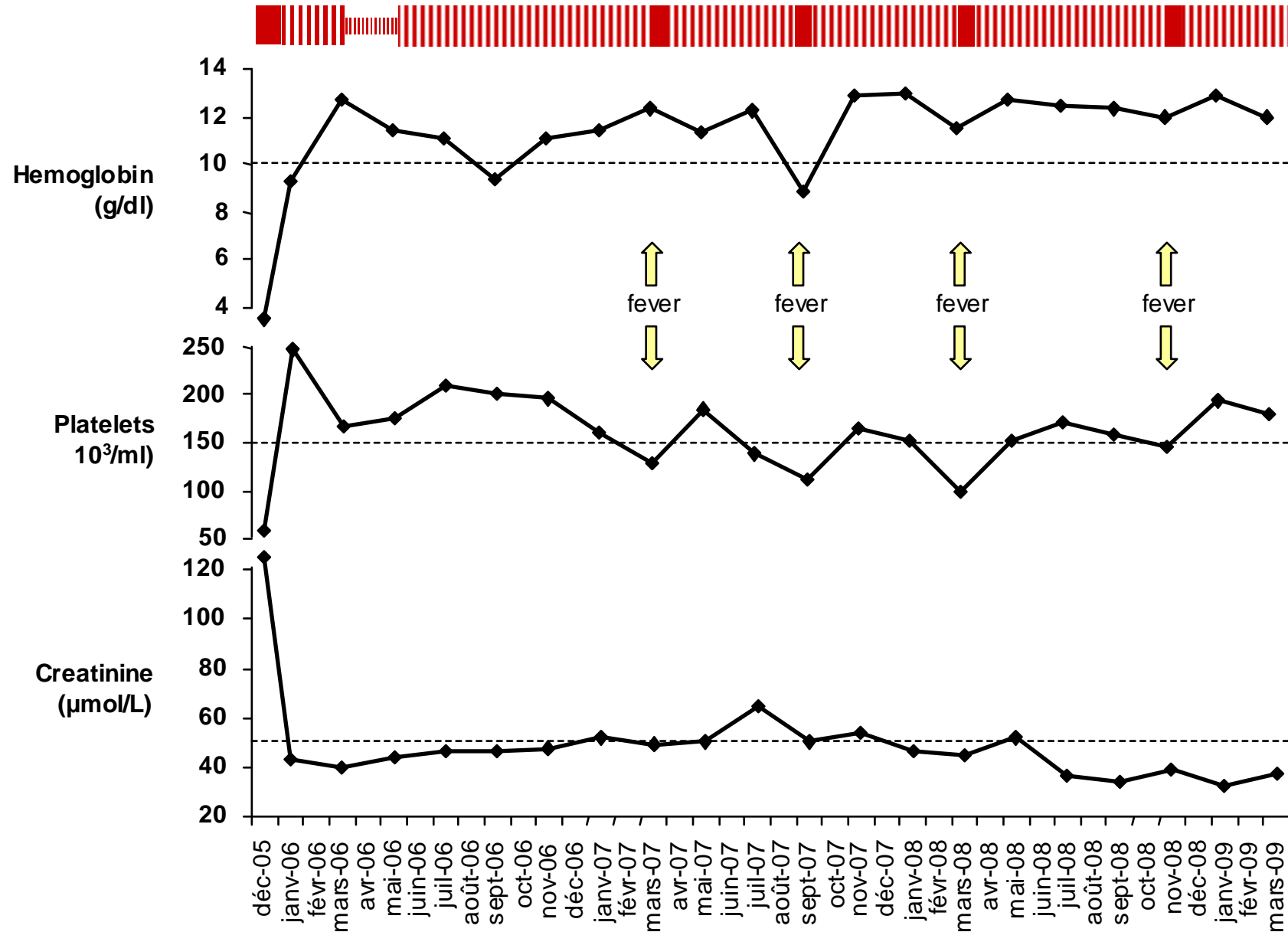
- MCP mutation (PE only during relapses ?)

(5) Which frequency after the 1st month ?

empirical : try to find the threshold dose (PE or FFP infusion) and interval for each individual patient

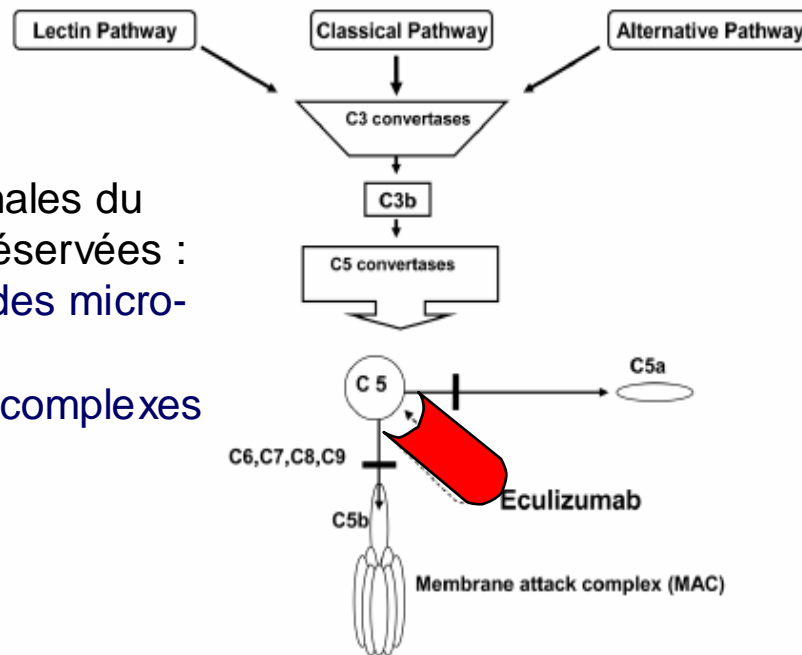
Girl born on Aug 2005
 Heterozygous CFH mutation W1189R, SCR20

-  Weekly PE, 60 ml/kg FFP
-  Weekly FFP infusion, 10 ml/kg
-  Daily PE



L'eculizumab, 1^{er} anticorps monoclonal anti-C5 humanisé, bloque l'activation de la voie terminale du complément

Les fonctions proximales du complément sont préservées :
- opsonisation des micro-organismes
- clairance des complexes immuns



Eculizumab se lie spécifiquement à la fraction C5 et bloque le clivage en C5a et C5b

L'activation terminale du complément est inhibée
→ susceptibilité accrue aux infections à méningocoque

L'eculizumab

traitement reconnu de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne

HPN :

- anomalie de la régulation de l'activation du complément au niveau des membranes des globules rouges et des plaquettes
 - due à des mutations somatiques du gène PIG-A qui code pour les protéines d'ancrage GPI
 - par lesquelles CD55 et CD59 (régulatrices de la C3 convertase et C5 convertase) sont ancrées aux membranes
- poussées d'anémie + complications viscérales par micro-thromboses: insuffisance rénale, hypertension artérielle pulmonaire, complications intestinales, douleurs musculaires...

L'eculizumab est le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne

Brodsky , Blood Review 2008

4 études prospectives: 195 patients

- étude pilote: 11 patients, 12 semaines
- étude randomisée vs placebo: 87 patients, 6 mois
- étude efficacité/sécurité: 97 patients, 52 semaines
- extension: 187 patients, 2 ans

	avant eculizumab ou sous placebo	sous eculizumab
hémoglobine stable	0 patient	48% des patients
transfusions	10/patient	0/patient
LDH	élevée	normale
complications thromboemboliques	7.37/100 années-patients	1.07/100 années-patients

→ 2 méningococcémies B /195 patients vaccinés: risque 1%
Guérison sous antibiotiques

→ Certains patients sont traités depuis 7 ans: drogue efficace et bien tolérée

Ecuzimab dans le SHUa

Environ 25 patients traités hors protocole, dont 15 présentés lors de l'International Conference on aHUS, Innsbruck, 18-20 Mai 2009

- **7 enfants**, âgés de 16m, 18m, 4a, 6a, 10a, 15a, 17a
8 adultes, âgés de 18 à 42 ans
- SHU sur reins propres: 9; récurrence post-greffe: 6
- Mutation du FH : 4; du C3: 1; pas de mutation (ou identification en cours): 10
- **8/15 (53%) continuent à recevoir de l'ecuzimab: tous en rémission**, recul 1 à 10 mois.
- 2 patients stables après 1 seule injection (recul 1.5 et 16 mois)
- 2 échecs
- Indicateurs d'efficacité: remontée des plaquettes dès 1ère injection et traitement précoce

Eculizumab dans les récurrences de SHU après greffe

Meeting d'Innsbruck, Mai 2009

6 patients (10a, 17a, 22a, 34a, 37a, 43a)

Mutation du FH : 3, du C3 : 1, pas de mutation : 2

Transplantation rénale	1ère	3
	2ème	2
	3ème	1

Evolution sous eculizumab

favorable 6/6

recul 2 m, 5 m, 6 m, 14 m, 16 m, (1 ND)

1ère observation de SHUa devenu résistant aux échanges plasmatiques traité par l'eculizumab

Gruppo and Rother, NEJM 2009 (Cincinnati, USA)

Garçon de 18 mois, pas de mutation du FH, FI, MCP, C3, FB

SHU à l'âge de 8 jours → rémission après 4 exsanguino-transfusions + 13 jours de PFC

Rechutes à 3, 9 et 11 mois → rémission après 10 à 16 jours de PFC

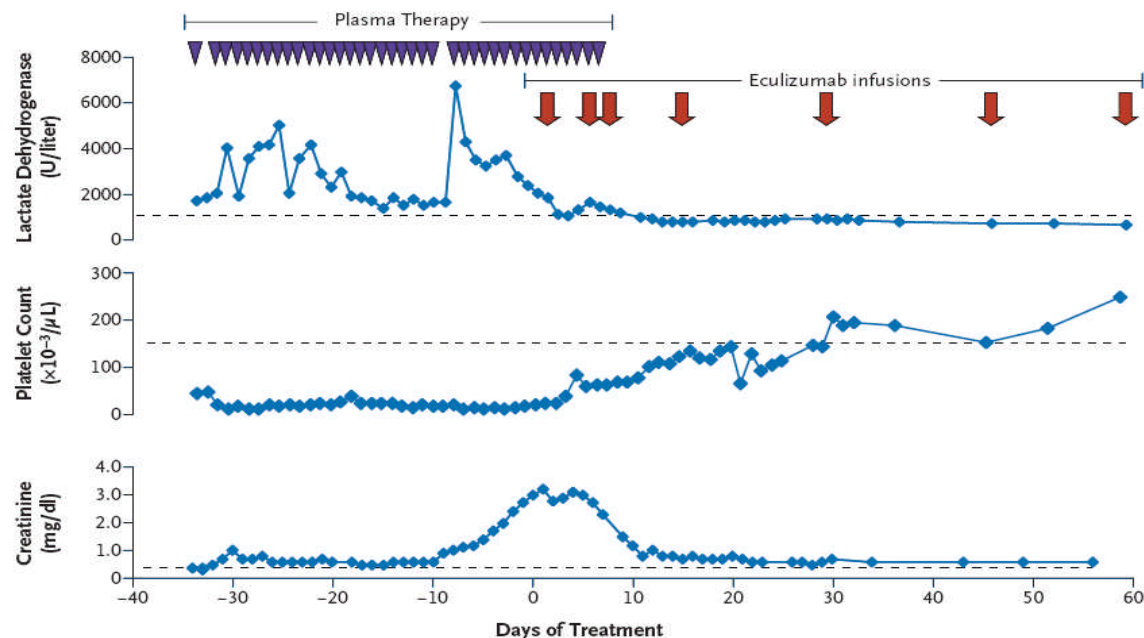
Rémission pendant 20 semaines avec 1 PFC /semaine

4eme rechute 2 mois après l'arrêt du PFC

Résistance à 32 échanges plasmatiques (quotidiens)

→ eculizumab 600 mg → rémission en 10 jours

rémission persistante sous 600 mg toutes les 2 semaines, recul 4 mois



1^{ère} observation de récurrence de SHU après greffe, résistante aux échanges plasmatiques, traitée par l'eculizumab

Nurnberger et al, NEJM 2009 + Innsbruck Meeting (Essen, Germany)

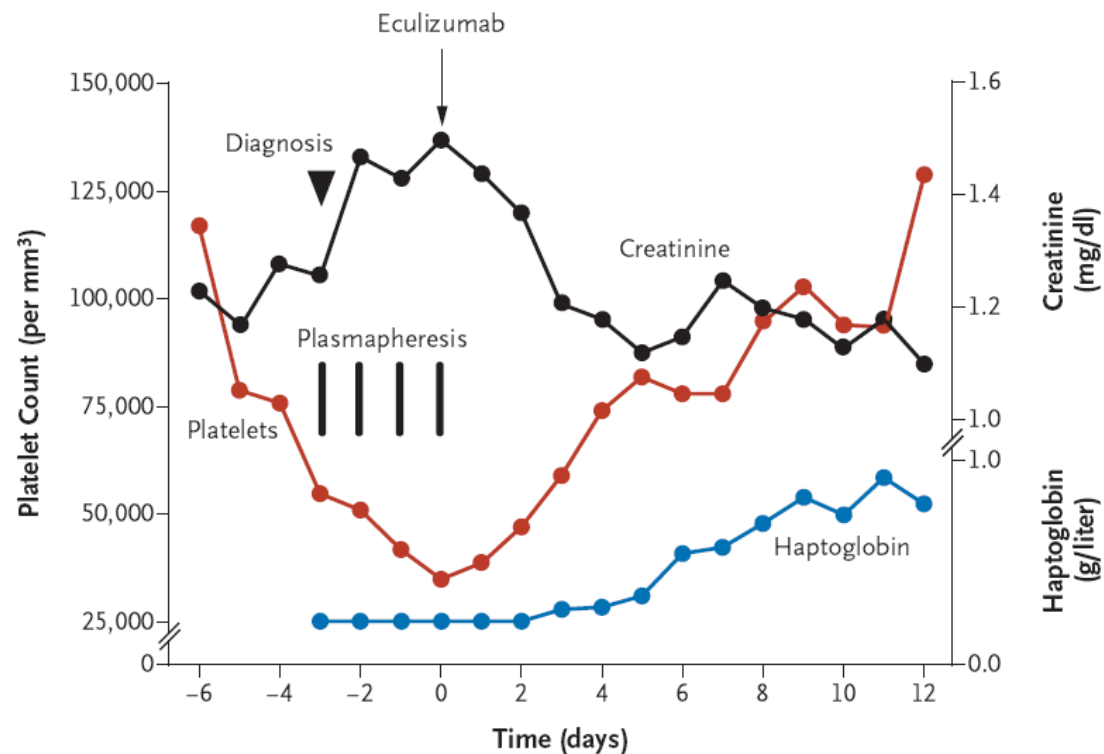
Femme de 37 ans, mutation du FH, Y475S, SCR8

1^{ère} transplantation : récurrence à 5 semaines, perte du greffon malgré 18 EP

2^{ème} transplantation : récurrence à 6 semaines, résistante à 4 EP

→ 1 injection de 600 mg d'eculizumab → rémission
eculizumab maintenu ensuite

fonction du greffon normale, recul : 16 mois



Récidive de SHU après greffe résistant aux échanges plasmatiques, traitée par eculizumab

Jungraithmayr et al, Abstr, IPTA 2009 + Innsbruck Meeting

Garçon de 10 ans, mutation du FH, W1183C, SCR20

1^{ère} transplantation : EP avant et après la greffe, tous les jours x 10 jours

récidive du SHU le 1^{er} jour

plaquettes basses malgré EP

eculizumab à J10 et J18, puis toutes les 2 semaines

pas de nouvelle poussée de SHU, recul 6 mois

1^{ère} observation française de récurrence de SHU après greffe, traitée par l'eculizumab en remplacement des échanges plasmatiques

Chatelet et al, Am J Transplant 2009 (Caen, France)

Femme de 43a, mutation du C3, R570Q

- 1^{ère} transplantation : récurrence du SHU au 5^{ème} mois, perte du greffon en 2 ans
 - 2^{ème} transplantation : récurrence du SHU la 3^{ème} année, répondant aux EP (47 EP en 9 mois)
 - 4 mois plus tard : récurrence du SHU, EP - dépendante (19 EP en 5 semaines)
- remplacement des EP par l'eculizumab : 900 mg tous les 7 jours x 4, puis 1200 mg tous les 14 jours
- rémission, recul 14 mois
sauf 1 rechute quand la 9^{ème} perfusion d'eculizumab a été décalée de 6 jours

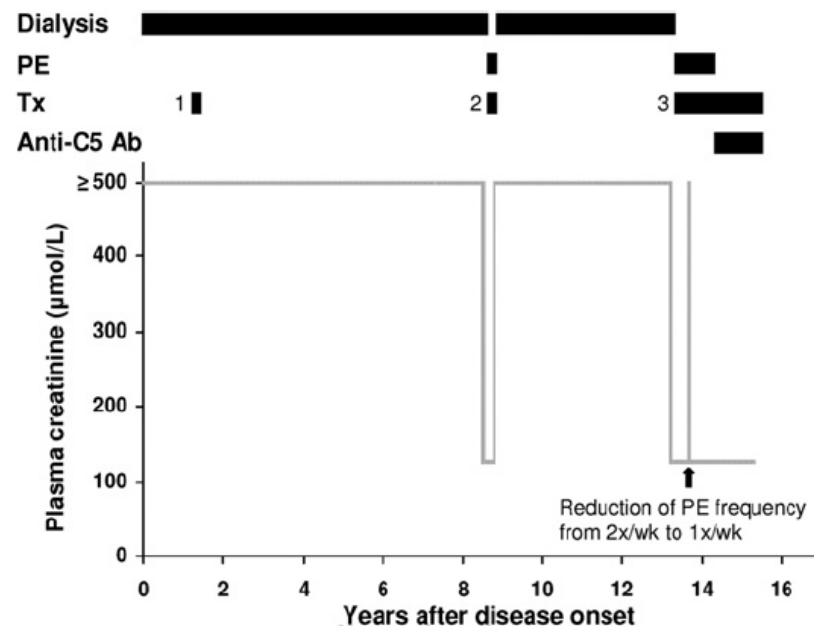
Récidive de SHU après greffe traitée par eculizumab en remplacement des échanges plasmatiques

Davin et al, AJKD 2009 (Amsterdam)

Jeune fille de 17 ans, mutation du FH, S1191L, SCR20

- 1^{ère} transplantation à 5 ans : récidive au 3^{ème} jour → perte du greffon
 - 2^{ème} transplantation à 12 ans : récidive au 2.5^{ème} mois malgré EP → perte du greffon
 - 3^{ème} transplantation à 17 ans: sous EP, 2 par semaine
- intolérance au plasma → switch à l' **eculizumab**

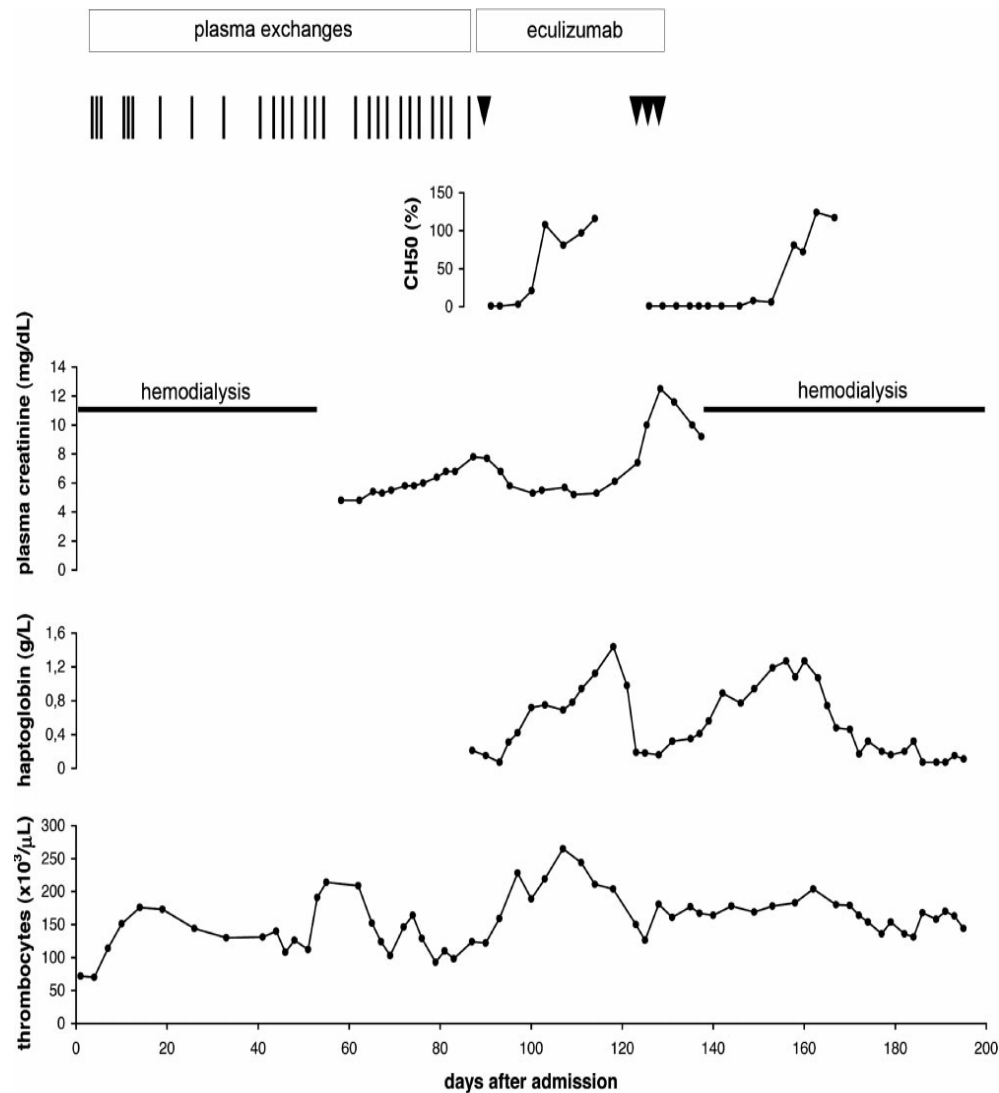
pas de récidive du SHU, recul 6 mois



Autre observation montrant que le traitement par eculizumab doit être débuté tôt pour récupérer la fonction rénale

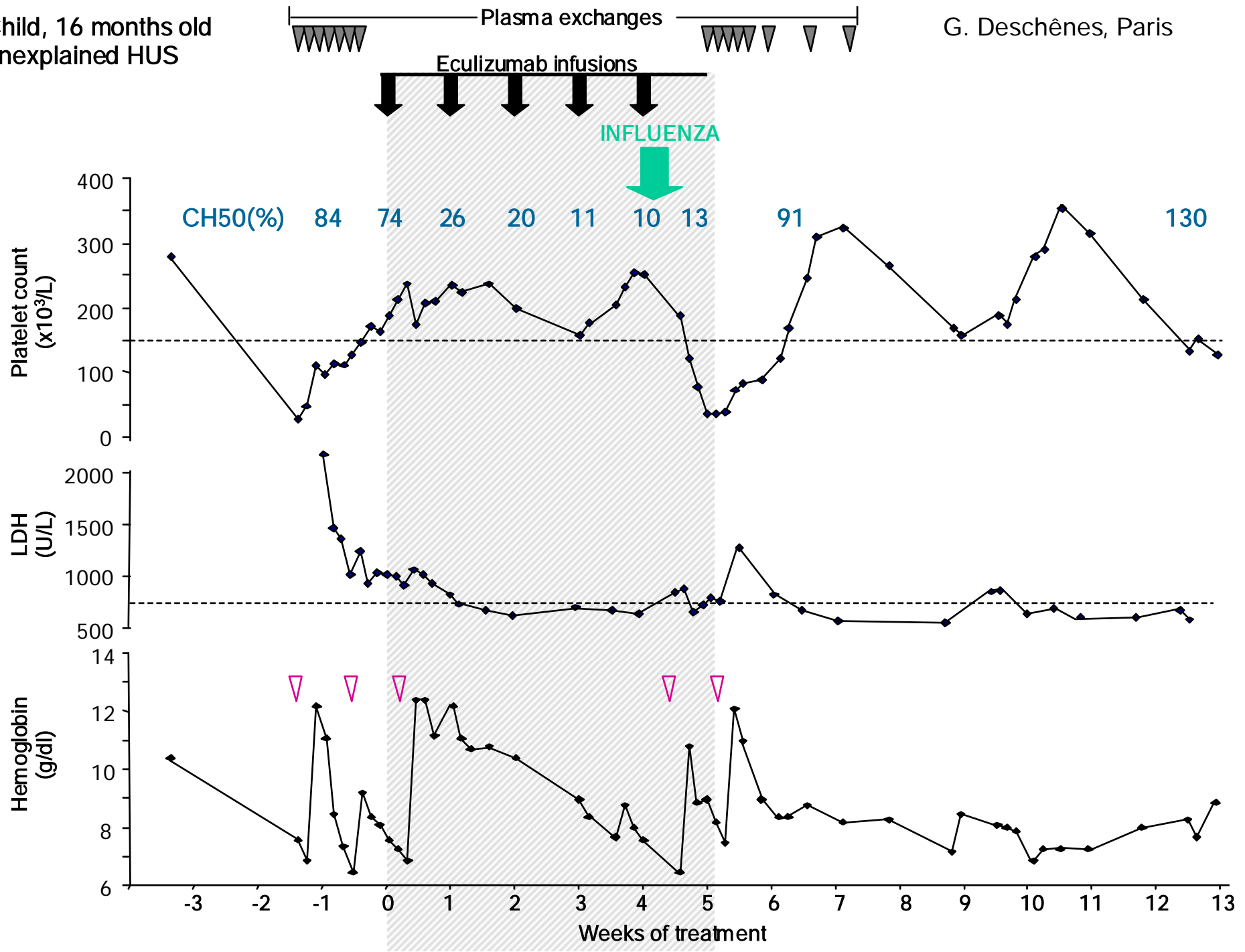
Mache et al, CJASN 2009 (Graz, Autriche)

- Garçon, HUSa à 17.8 ans
- C3 bas et activation de la voie alterne du complément sans mutation du FH, FI, MCP, C3, FB.
- Sensible au plasma (EP)
- Rechute lors de l'espacement des EP → plasma –résistance
- Eculizumab, dose unique de 600 mg → normalisation des plaquettes (J3) et amélioration de la créatinine
- Rechute 2 semaines plus tard
- → Eculizumab, 3 doses en 6 jours → normalisation des plaquettes et régression de l'hémolyse mais insuffisance rénale terminale



Child, 16 months old
unexplained HUS

G. Deschênes, Paris



Eculizumab et SHUa

1^{ères} discussions avec Alexion: Juil. 2006

1^{ères} discussions des protocoles: Avril -Juil. 2008

Accord du CCPPRB (Protocoles Adultes et Adolescents): Avril 2009

Blocage par l'AFSSAPS du protocole Adolescents: Mai 2009

Désignation Orphan Drug pour le traitement du SHUa :

FDA: Mai 2009

Commission Européenne: 6 Aout 2009

Ouverture des protocoles chez l'adulte (France et autres pays) et adolescents (pas en France): Juil. 2009

Eculizumab et SHU atypique

4 protocoles (Etude Pilote)

SHUa sur reins propres ou récurrence après greffe
Les patients doivent être sous plasmathérapie

Eculizumab dans SHUa résistants à la plasmathérapie

CO8-002A: Adultes

CO8-002B: Adolescents (12-18a)

Eculizumab dans SHUa sensibles à la plasmathérapie

CO8-003A: Adultes

CO8-003B: Adolescents

www.alexionpharma.com

www.clinicaltrials.gov

Eculizumab dans le SHUa de l'adulte et de l'adolescent

Nombre de patients prévus

SHUa plasma-sensible **30**

SHUa plasma-résistant **15**

67 centres (USA et Europe)

Etude du complément

Europe: Labo V.Fremeaux-Bacchi

USA: Labo R Smith, Iowa University

Critères d'inclusion communs aux 4 protocoles

- Age \geq 18a (ou 12-18a)
- SHUa sur reins propres ou récurrence après greffe
- Les patients doivent être sous plasmathérapie
- Anomalie du complément connue (ou à rechercher): mutation du FH, FI, MCP, C3, B, ou Ac anti-FH
- SHUa sans anomalie du complément et sans cause connue (infection, HIV, drogue, cancer...)
- Pas d'IVIg ni rituximab
- Trt corticoïde et immunosuppresseurs autorisés si indiqués par greffe ou anticorps anti-FH

SHUa plasma-résistant ou plasma-sensible

Définition

Plasma-résistance: plaquettes basses malgré 4 plasmathérapies dans la semaine avant screening

Plasma-sensibilité: plaquettes normales ou stables sous plasmathérapie (perfusions de plasma ou échanges plasmatiques, de 1 toutes les 2 semaines à 3 par semaine) depuis au moins 8 semaines

Protocole SHUa plasma-résistant

1) Screening avant inclusion: ≤ 3 jours

2) Traitement par eculizumab : 26 semaines

3) Suivi supplémentaire sous eculizumab: 8 semaines

Au total approximativement **35 semaines sous protocole** pour chaque patient

4) **Prolongation du traitement** jusqu'à commercialisation (si efficace et souhaité par le patient et ses médecins)

Protocole SHUa plasma-sensible

1) Screening avant inclusion: ≤ 2 semaines

2) Observation avant traitement par eculizumab: 8 semaines

avec au moins 1 plasmathérapie toutes les 2 semaines et au maximum 3 plasmathérapies par semaine

3) Traitement par eculizumab : 26 semaines

4) Suivi supplémentaire: 8 semaines

Au total approximativement **42 semaines sous protocole** pour chaque patient

5) Prolongation du traitement jusqu'à sa commercialisation (si efficace et souhaité par le patient et ses médecins)

Protocoles eculizumab

Obligatoire: Vaccin anti méningococcique tétravalent conjugué au moins 2 semaines (ou protection antibiotique) avant le début du traitement par eculizumab

+ revaccination selon les recommandations vaccinales en vigueur

+ antibiothérapie prophylactique (pénicilline V ou macrolide si allergie à la pénicilline)

Eculizumab : doses

- Demi-vie 11.5 jours
- Clearance peut varier d'un sujet à l'autre
- Non modifiée par insuffisance rénale et dialyse
- HPN: pour bloquer le complément, il faut taux circulant $>35\mu\text{g/ml}$
Rechutes si taux $< 35\mu\text{g/ml}$
- 1/3 des patients HPN ne sont pas bloqués après 1ere dose d'induction de 600mg par semaine → pour SHUa, la dose d'induction est de 900mg
- 10-15% des patients HPN ne sont pas bloqués par dose d'entretien de 900mg toutes les 2 semaines → pour SHUa, la dose d'entretien est de 1200mg

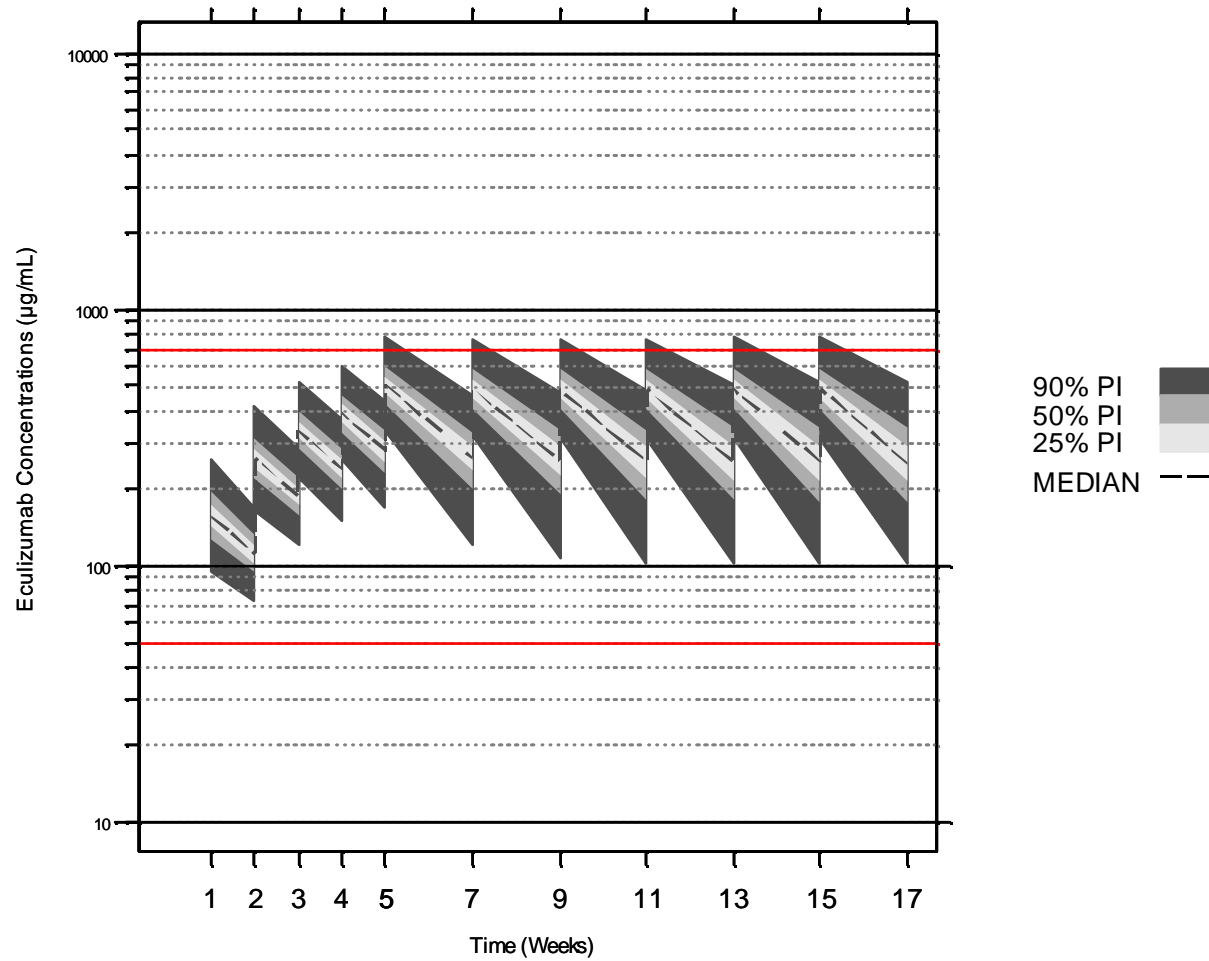
Eculizumab

Doses et intervalles

- **Induction** : 900mg IV en 35 minutes, **1 fois par semaine x 4 semaines**
- **Entretien** : 1200mg IV à la 5^{ème} injection, puis **toutes les 2 semaines**
- NB: 3.700 € les 300mg, soit 44.400 € le 1^{er} mois, 29.600 € par mois ensuite

PK/PD Eculizumab (PNH patients)

Triplos/Pharsight, Certara Company, confidential



Eculizumab:doses en fonction du poids

Weight Cohort	Induction / Loading	Maintenance
>= 40kg	900mg weekly x 4	1200mg Wk5; 1200mg Q2wks
30 - <40kg	600mg weekly x 2	900mg Wk3; 900mg Q2wks
20 - <30kg	600mg weekly x 2	600mg Wk3; 600mg Q2wks
10 - <20kg	600mg weekly x 1	300mg Wk2; 300mg Q2wks
5 - <10kg	300mg weekly x 1	300mg Wk2; 300mg Q3wks

En pratique: profil complémentaire sous eculizumab

- L'activation du complément en amont du C5 n'est pas modifiée: si le taux de C3 est bas avant eculizumab, il le restera sous eculizumab
- Le CH50 doit être effondré (< 10%) sous eculizumab (de même que le C5b9)

Mise en garde pour les patients traités hors protocole, en particulier les enfants

- Sur 5 enfants traités à R.Debré selon les doses et intervalles recommandés, aucun n'a eu $CH50 < 10\%$ avant la 5eme semaine
- Nécessité d'accumuler les données pour savoir
 - 1)si le blocage complet du complément est nécessaire pour le contrôle du SHU
 - 2)quels sont les taux circulants d'eculizumab nécessaires pour obtenir un blocage complet
 - 3)si le programme d'ajustement des doses et de l'intervalle entre les injections proposé pour les jeunes enfants est adéquat

Critères d'efficacité principaux

SHU plasma-résistant:

Augmentation des plaquettes après la 1^{ere} injection

SHU plasma-résistant et plasma-sensible:

Absence sous eculizumab pendant **au moins 12 semaines de**

-diminution des plaquettes de >25%

-nécessité de plasmathérapie

-nécessité de dialyse (2 1^{eres} semaines non incluses)

Critères d'efficacité secondaires

- Evénements MAT/SHU pendant les 26 sem + 8 sem de l'étude
- Tolérance et sécurité
- Pharmacocinétique et dynamique de l'eculizumab
- Fonction rénale, protéinurie, hypertension
- Marqueurs de l'état thrombotique
- Marqueurs pro-inflammatoires
- Qualité de vie
- Complément: CH50, AP50, C5b-9

Essais Eculizumab et SHUa

Inclusions au 11 Décembre 2009

29 patients enrôlés

23 patients traités (21 adultes , 2 adolescents)

SHUa plasma-sensibles 10 (dont 3 en France)

SHUa plasma-résistants 13 (dont 5 en France)

Fin des inclusions a priori printemps 2010

SHUa : Protocoles en préparation (1)

- **Enfants <12 ans (âge minimum en discussion)**
 - Soumission à l'EMA (European Medicines Agency) et au PIP (Pediatric Investigation Plan) (Europe): réponse très favorable
 - Soumission à la FDA (USA): réponse en attente
 - En France: soumission à l'AFSSAPS des protocoles adolescents et enfants en même temps

Début des protocoles enfants et adolescents prévu été 2010

Protocoles en préparation (2)

Prévention du rejet humoral par l'eculizumab

Stegall M et al, AST, Boston 2009

(1)

- **Patients avec cross-match positif** contre leur donneur vivant
 - 1) Groupe **historique**: 70 (greffe jan 2005-jan 2007)
 - 2) Groupe **eculizumab**: 10
- Dans les 2 groupes:
 - Si taux de DSA élevé ≥ 300): EP avant tx et 4-7 j post-tx
 - Si taux de DSA non élevé (< 300): pas d'EP avant tx
EP post-tx si DSA augmentent (> 300)
 - Tous: TG, tacro, MMF, prednisone
 - Groupe eculizumab: 1200mg lors de la greffe, 600mg / sem x 4sem
si DSA > 200 après 4 sem: 1200mg / 2 sem j sem9
 - BR et DSA à J4, J7, J10, J14

Prévention du rejet humoral par l'eculizumab

Stegall M et al (2)

Rejet humoral le 1^{er} mois

-Groupe **historique 36%**, dont 23/25 (92%) avec DSA > 400

-Groupe **eculizumab 0/10**

malgré augmentation des DSA (>400 dans 2 cas)

malgré dépôts de C4d +++ dans 7cas/10

pas de lésions endothéliales en ME

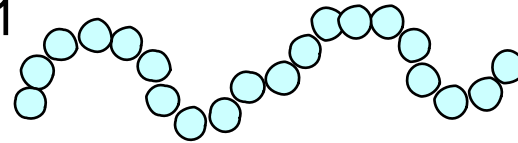
SHUa: Protocoles en préparation (3)

Eculizumab pour la **prévention de la récurrence** de SHU chez les patients à haut risque de récurrence **après greffe**, c'est-à-dire:

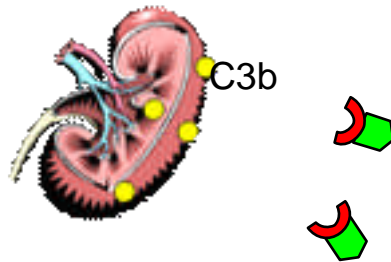
- Perte d'une 1ere greffe par récurrence
- Perte de greffe par récurrence chez un membre de la famille avec la même mutation ou un patient avec la même mutation dans la littérature ou les registres.

Les autres traitements du futur proche

- **Le concentré de facteur H**, mis au point par le laboratoire français LFB. 1^{ers} essais prévus début 2011



- **Bloqueurs du complément « modifiés »**: bloquent l'activation du complément au niveau des endothéliums, pas dans la circulation



CR2+inhibiteur du complément
Taligen

En conclusion

Les progrès dans la compréhension du SHUa ont ouvert la voie vers de nouvelles thérapeutiques dont on est en droit d'espérer qu'elles

- éviteront l'évolution vers l'insuffisance rénale
- permettront aux patients dialysés d'être greffés avec succès

Bientôt, la question devrait être celle du meilleur choix pour chaque patient, selon l'anomalie du complément et selon la phase de la maladie, entre échanges plasmatiques, bloqueur du complément, concentré de FH (ou FH recombinant), et greffe hépatique ou combinée.

Une femme de 35 ans a une première poussée de SHU 15 jours après la naissance de son premier enfant (Hb 9g/dL, schizocytes 5%, plaquettes 40 000/mm³, LDH 1000 UI, créat 180µmol/L, ADAMTS 13 60%, C3 900mg/L (N entre 660 et 1260). Pas d'Ac anti-FH. Après 4 jours d'EP (PFC 60mL/kg), l'Hb est à 7g/dL, les plaquettes à 70 000/mm³, la créatininémie à 250µmol/L, les LDH à 800 UI. Que prévoyez-vous pour la suite du traitement ?

- . Arrêt des EP et voir venir
- . Corticoïdes
- . Rituximab
- . Poursuite des EP quotidiens et switch dès que possible à l'eculizumab

Un patient est atteint de SHU atypique avec mutation du FH, en rémission sous eculizumab depuis 4 mois a 39° et des céphalées et se dit très fatigué dans un contexte de virose familiale. Que lui conseillez-vous ?

- . Attendre le lendemain car virose probable
- . Hospitalisation d'urgence pour examens complémentaires (lesquels ?) et traitement antibiotique (lequel ?)
- . Traitement par oracilline