

## AVIS

---

### Relatif à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques chez les patients traités par ravulizumab et par éculizumab

13 novembre 2020

---

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel en date du 28 juillet 2020 [annexe 1].

La DGS sollicite l'expertise du HCSP sur la vaccination et l'antibioprophylaxie des infections invasives à méningocoques (IIM) des patients traités par ravulizumab (Ultomiris®) et le cas échéant sur l'actualisation des recommandations établies pour l'éculizumab (Soliris®) figurant dans l'avis rendu en 2014 par le HCSP [1].

Le ravulizumab est comme l'éculizumab un anticorps monoclonal. Il s'agit d'un inhibiteur de la voie terminale du complément, qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, inhibant ainsi son clivage en C5a et C5b empêchant la formation du complexe de la fraction terminale C5b-9.

Les déficits en fractions du complexe d'attaque membranaire du complément de C5 à C9 prédisposent à un risque élevé de méningococcies récidivantes, non seulement 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.

A l'instar de l'éculizumab, au regard du mécanisme d'action créant un déficit quasi-expérimental en fraction terminale du complément, la prédisposition à la survenue d'une infection à méningocoque est également à considérer pour les patients traités par ravulizumab.

## Le HCSP a pris en compte

### 1. Les données relatives aux spécialités ravulizumab (Ultomiris®) et éculizumab (Soliris®)

#### Ravulizumab (Ultomiris®)

- La spécialité Ultomiris® 300 mg solution à diluer pour perfusion<sup>1</sup> (ravulizumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 2 juillet 2019 dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes, qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'éculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.

Une extension d'indication thérapeutique a été accordée le 25 juin 2020 pour le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'éculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'éculizumab.

#### Eculizumab (Soliris®)

- La spécialité Soliris® 300 mg solution à diluer pour perfusion<sup>2</sup> (éculizumab) est indiquée par son AMM chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de :
  - L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels (selon l'AMM octroyée en 2007 ; chez l'enfant, indication accordée depuis 2013) ;
  - Le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU a) (indication accordée depuis 2011).

Soliris est également indiqué chez l'adulte pour le traitement de :

- La myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (aRach) (indication accordée depuis 2017) ;
- La maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie (indication accordée depuis 2019).

#### A noter :

Le schéma d'administration d'Ultomiris® est plus espacé que celui de Soliris, avec une perfusion toutes les 8 semaines en traitement d'entretien au lieu de toutes les 2 semaines pour Soliris. Cette différence s'explique par les propriétés pharmacocinétiques de ces deux molécules et notamment leur demi-vie d'élimination. En effet, les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination terminale du ravulizumab chez les patients atteints d'HPN et de SHUa sont de 49,7 jours et de 51,8 jours, respectivement ; selon l'AMM de Soliris, la demi-vie

---

<sup>1</sup> AMM de la spécialité Ultomiris : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>2</sup> AMM de la spécialité Soliris : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris#product-information-section>

d'élimination moyenne varie selon l'indication et l'âge des patients, de 11 jours à 16 jours environ.

## 2. L'augmentation du risque infectieux dont le risque d'infection invasive à méningocoque (IIM) chez les patients traités par les anti C5

### 2.1 La susceptibilité aux infections invasives à méningocoque et le déficit en complément

L'immunité protectrice anti-méningococcique est essentiellement corrélée à l'activité bactéricide des anticorps du sérum via l'activité lytique du complément après la formation du complexe d'attaque membranaire (C5-C9) [2]. Une susceptibilité aux infections invasives à méningocoque (IIM) est donc rencontrée chez les patients présentant des déficits dans la voie du complément mais également chez les patients traités par des médicaments anti-complément tels que l'anticorps monoclonal (Mab) contre C5 (éculizumab)[3]. Ainsi, les déficits génétiques de la fraction lytique du système du complément sont généralement détectés chez les patients présentant des IIM fréquentes et récurrentes. Il s'agit notamment des déficits de la voie terminale du complément (C5 à C9) et des déficits en properdine ou en facteur D de la voie alternative du complément [4,5].

Les patients sous éculizumab (Mab anti C5), comme c'est le cas pour les déficits en composants tardifs du complément, sont à un risque élevé d'IIM (la durée d'exposition à ce risque serait plus prolongée avec le ravulizumab du fait de sa demi-vie plus longue en comparaison à la demi-vie de l'éculizumab). Ces infections sont récurrentes et un patient peut faire plusieurs épisodes d'IIM. Le risque de développer des IIM chez les patients atteints de déficit en composants tardifs du complément est 1 000 à 10 000 fois plus élevé que le risque d'IIM dans la population générale [6]. Les souches du méningocoque isolées chez ces patients sont différentes des souches de patients immunocompétents. Les souches du sérotype Y prédominent et des souches non-groupables sont également rencontrées [3,7]. La proportion de souches appartenant aux génotypes hyperinvasifs parmi les cas d'IIM chez les patients atteints de déficits (héréditaires ou acquis) de la voie terminale du complément est moins importante que pour les souches isolées dans les cas d'IIM en population générale [7].

Il existe peu de données sur la couverture vaccinale des cas d'IIMB chez les patients atteints de déficits de la voie terminale du complément. Cependant, les patients atteints de déficits (héréditaire ou acquis) de la voie terminale du complément sont à risque de développer une IIM malgré une immunisation et des titres élevés d'anticorps en raison de l'absence de voie du complément fonctionnel. Des échecs vaccinaux après les deux vaccinations MenACWY et 4CMenB ont été rapportés dans ce groupe vulnérable [8,9], conduisant à la recommandation d'antibioprophylaxie à la pénicilline par voie orale en plus de la vaccination.

Entre 2013 et 2020, le centre national de référence (CNR) des méningocoques et *Haemophilus influenzae* a reçu et caractérisé 9 cas d'IIM chez des patients sous éculizumab dont 5 cas en 2020 (Tableau 1). Les données cliniques montrent des formes sévères comme le purpura fulminans dans 3 cas. Les données bactériologiques de ces cas confirment l'hétérogénéité des souches (3B, 2Y, 1C, 1E, 1X et 1 non-capsulée) et 5 souches n'étaient pas sensibles à la pénicilline.

**Tableau 1** : Caractéristiques des cas d'IIM chez les patients sous éculizumab (CNR)

Présentation clinique	site d'isolement	Date	Groupe	Sensible/Non sensible à la pénicilline	vaccins
Méningite	LCS	19/04/2013	B	N	ACWY
Bactériémie	Sang	21/01/2104	Y	S	
Méningite+ Purpura	LCS+ Biopsie cutanée	22/02/2014	Y		ACWY
Purpura fulminans	Sang	04/10/2015	C	N	ACWY
Purpura, Bactériémie	Sang	09/02/2020	B	S	ACWY, 4CMenB
Bactériémie	Sang	07/05/2020	E	N	ACWY, 4CMenB
Purpura fulminans	Sang	02/03/2020	non-capsulée	N	ACWY, 4CMenB
Bactériémie+ Péricardite	Sang+ Liquide péricardique	12/05/2020	X	S	
Purpura fulminans	Sang	23/05/2020	B	N	

Les cellules vides correspondent à des informations manquantes

## 2.2 Le sur-risque d'autres infections invasives chez les personnes traitées par les anti C5

En inhibant le C5 convertase, les anticorps monoclonaux anti-C5 tels que l'éculizumab ou le ravulizumab inhibent la formation du complexe d'attaque membranaire. L'impact sur les infections bactériennes invasives est particulièrement décrit pour le méningocoque car l'élimination du méningocoque repose sur le complexe d'attaque membranaire à la surface du méningocoque [10]. Cette association est moins décrites pour *Streptococcus pneumoniae* ou pour *Haemophilus influenzae* dont l'élimination passe essentiellement par l'opsonophagocytose [11].

En effet, la fréquence des infections invasives à *N. meningitidis* est nettement supérieure à celle des infections à *S. pneumoniae* ou à *H. influenzae* chez les patients présentant des déficits de complément en particulier pour les déficits dans les composants tardifs du complément C5-C9 [4,12]. De plus, la prévalence de déficits en complément chez les sujets atteints d'infections invasives à méningocoque est significativement plus élevée que chez les personnes atteintes d'infections invasives à pneumocoque ou à *H. influenzae*[4].

**Tableau 2 :** Comparaison de la fréquence des infections à *Neisseria* sp., *S. pneumoniae*, et *H. influenzae* chez les patients présentant des déficiences complémentaires. (Tableau adapté de la référence 3).

Facteurs du complément touchés par les déficits (N°)	Nombre des patients et (%)		
	<i>Neisseria</i> sp.	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
C1, C4, C2 (161)	9 (5,6)	20 (12,4)	8 (5)
C3, I, H (46)	17 (37)	12 (26)	2 (4,4)
P, D (57)	25 (44)	2 (3,5)	2 (3,5)
C5-9 (267)	151 (57)	2 (0,8)	0 (0)
Total (531)	202 (38)	36 (6,8)	12 (2,3)

Cependant, les fréquences des infections invasives à *S. pneumoniae* et à *H. influenzae* restent plus élevées chez les patients atteints de déficits en complément (y compris les composants tardifs) que dans la population générale. Les vaccinations contre les trois espèces bactériennes devraient donc être recommandées en plus de l'antibioprophylaxie pour les patients sous éculizumab et ravulizumab.

### 3. Evolution de la sensibilité du méningocoque aux antibiotiques

Le CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae* surveille l'évolution de la sensibilité du méningocoque aux antibiotiques utilisés dans le traitement et l'antibioprophylaxie selon les recommandations de l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) et l'EMGM (*European meningococcal disease society*). Trois points résument la situation actuelle :

- Les résistances à la rifampicine et à la ciprofloxacine restent extrêmement rares (aucune souche résistante en 2019).
- Les méningocoques restent sensibles aux céphalosporines de troisième génération même si des souches pour lesquelles les concentrations minimales inhibitrices (CMI) sont augmentées (mais sans dépasser pour l'instant la valeur critique) commencent à apparaître (1% en 2019). Cependant des proportions importantes des souches montrent une sensibilité réduite à la pénicilline G, pénicilline V et amoxicilline. Elles représentent 48 % des souches reçues et analysées au CNR en 2019. Ce pourcentage était stable autour de 30 % entre 2010 et 2017 mais a augmenté depuis 2018. Ces souches non-sensibles peuvent être responsables d'IIM chez les patients sous éculizumab et sous antibioprophylaxie par la pénicilline avec une souche ayant une sensibilité réduite à la pénicilline (8) et Tableau 1. Cependant, la pénicilline reste efficace contre ces souches à une dose plus élevée [13].
- Les macrolides sont dégradés en pH acide, or l'antibiogramme du méningocoque est réalisé en présence de CO<sub>2</sub> nécessaire à la croissance du méningocoque (pH acide), ce qui conduit à surestimer les CMI des macrolides vis à vis du méningocoque [14]. Sous CO<sub>2</sub>, les CMI<sub>50</sub> et les CMI<sub>90</sub> sont de 0,5 µg/ml et 1,5 µg/ml respectivement.

#### 4. Le rappel des indications de vaccination chez les personnes immunodéprimées

- **Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'éculizumab (Ultomiris®) [15] qui stipule que :**
  - La spécialité est contre-indiquée chez les patients non à jour de vaccination contre *Neisseria meningitidis* à moins de recevoir une antibioprofylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination.
  - Le patient doit être vacciné contre les infections à méningocoque au moins 2 semaines avant l'instauration d'un traitement par ravulizumab. Les vaccins contre les sérogroupes A, C, Y, W et B lorsque disponibles, sont recommandés dans la prévention contre les sérogroupes méningococciques couramment pathogènes. Les patients doivent recevoir la primovaccination ou la vaccination de rappel conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur. En cas de relais de l'éculizumab par le ravulizumab, le médecin doit s'assurer que la vaccination anti-méningococcique du patient est à jour conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur.
  - La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients atteints de maladies médiées par le complément, dont l'HPN et le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, tels qu'une hémolyse. Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, pour surveiller les symptômes de leur maladie.
  - Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre *Haemophilus influenzae* et les infections à pneumocoque, et respecter scrupuleusement les recommandations vaccinales nationales en vigueur pour chaque tranche d'âge.
  
- **Le calendrier vaccinal en vigueur [16] qui stipule que :**
  - Pour les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, la vaccination contre les infections invasives à méningocoques est recommandée par un vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de séro groupe B. Pour ces personnes, un rappel de vaccin tétravalent ACYW est recommandé tous les 5 ans. Aucune mention n'est faite de rappel concernant la vaccination contre le méningocoque B.
  - Le vaccin ACYW peut être utilisé à partir de l'âge de 6 semaines (Nimenrix<sup>®</sup>) ou de 2 ans (Menveo<sup>®</sup>). Le vaccin Bexsero<sup>®</sup> peut être utilisé à partir de 2 mois avec un schéma vaccinal dépendant de l'âge.
  - La vaccination contre *Haemophilus influenzae* est obligatoire chez les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois. Pour les enfants non vaccinés, un rattrapage vaccinal est recommandé jusqu'à l'âge de 5 ans avec, à partir de 1 an une seule dose de vaccin monovalent.
  - La vaccination contre le pneumocoque est obligatoire chez les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois avec le vaccin conjugué 13 valent Prevenar 13<sup>®</sup> (VPC13). Au-delà de 2 ans, chez les personnes à risque d'infection invasive à pneumocoque (dont les personnes traitées par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie), la vaccination doit être complétée par 1 dose de vaccin pneumococcique non conjugué 23 valent Pneumovax<sup>®</sup> (VPP23) ou pour les personnes non vaccinées comporter une séquence VPC13- VPP23. Les personnes déjà vaccinées suivant la séquence VPC13 - VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection du vaccin VPP23 en respectant un délai de 5 ans après la précédente injection de ce même vaccin. La nécessité de revaccinations ultérieures pourra être reconsidérée en fonction de la disponibilité des données d'efficacité de cette mesure.
  - Concernant la vaccination des sujets immunodéprimés ou aspléniques, en dehors des situations les plus courantes (hémopathie, cancer, infection à VIH, corticothérapie), le calendrier vaccinal renvoie au Rapport du Haut Conseil de la santé publique sur la vaccination des immunodéprimés [17].

- **Le Rapport du Haut Conseil de la santé publique : Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2° édition. Décembre 2014 [17] qui recommande :**
  - Pour les personnes présentant un déficit en facteurs du complément la vaccination contre les méningocoques ACYW, la vaccination contre le méningocoque B par Bexsero® selon le schéma de l'AMM, la vaccination contre le pneumocoque chez l'enfant et l'adulte selon les schémas du calendrier vaccinal, la vaccination contre *Haemophilus influenzae*, avant l'âge de 5 ans selon les schémas du calendrier vaccinal, avec 1 dose chez les personnes âgées de plus de 5 ans non vaccinées (recommandation hors AMM).
  - Pour l'entourage des personnes traitées par éculizumab ou présentant un déficit en properdine ou en fractions terminales du complément une vaccination contre les méningocoques ACYW et B.
  
- **L'avis du Haut Conseil de la Santé Publique, en date du 10 juillet 2014 et relatif à l'actualisation de l'avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab [1] qui :**
  - 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.
  - 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.

**Le Groupe de travail considère, sur la base des données disponibles, compte-tenu de l'avis du HCSP de 2014 établi pour l' éculizumab (Soliris®) et le RCP du ravilizumab (Ultomiris®)**

#### **Pour l'antibioprophylaxie des IIM**

- au regard du maintien de l'intérêt d'une antibioprophylaxie vis-à-vis des infections méningococciques chez les patients traités par Soliris, et en cohérence de l'intérêt de cette prophylaxie pour les patients traités par Ultomiris® ;
- actant que les antibiotiques proposés dans cette prophylaxie concernent des populations adulte et pédiatrique ;
- tenant compte des données de sensibilité du méningocoque aux antibiotiques et de la fiabilité des données notamment concernant les macrolides ;
- compte tenu de la nécessité de poursuivre le traitement antibiotique pendant toute la durée du traitement par l'anticorps monoclonal et considérant :
  - la non remise en cause du maintien de l'antibioprophylaxie **jusqu'à 60 jours** après l'arrêt de l'éculizumab selon l'avis du HCSP de 2014 établi pour l'éculizumab (Soliris®) au regard de la nécessité d'atteindre cinq demi-vies pour l'élimination du produit ;
  - une durée plus longue de l'antibioprophylaxie pour les patients traités par ravulizumab (Ultomiris®) (demi-vie prolongée du ravulizumab (Ultomiris®) en comparaison à celle de l'éculizumab (Soliris®) , conduisant à une antibioprophylaxie **jusqu'à 8 mois** après l'arrêt du ravulizumab ;

- que le choix le plus adapté des antibiotiques reste la pénicilline V et les macrolides en cas d'allergie établie à la pénicilline, ce choix d'antibiotiques demeurant identique à celui mentionné dans l'avis du HCSP de 2014.

En dépit de l'émergence de souches de méningocoque ayant une sensibilité réduite à la pénicilline, les doses de pénicilline V requises pour l'antibioprophylaxie des IIM chez les patients traités par anti C5 demeurent inchangées par rapport à celles recommandées dans l'avis du HCSP de 2014

Pour les macrolides, il n'est pas apporté de précision sur le choix du macrolide, ni sur les schémas d'administration du macrolide, (ces précisions figuraient dans l'avis du HCSP de 2014). En termes de profil de sécurité d'emploi relatif à cette famille d'antibiotiques, il est rappelé que certaines études observationnelles [18–22] ont mis en évidence un risque de survenue rare à court terme d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associés aux macrolides, des études complémentaires sont en cours notamment pour l'azithromycine. De plus, le risque identifié de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT<sup>3</sup> impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes sous macrolides doit être pris en compte chez les patients à risque notamment d'allongement de l'intervalle QT. Compte tenu que ces situations sont à gérer au cas par cas, il est recommandé qu'un avis d'expert spécialisé soit requis, cette préconisation ayant déjà été mentionnée dans l'avis du HCSP de 2014.

#### Pour la vaccination

- Que les recommandations concernant la vaccination contre les infections à méningocoques ACYW des patients traités par Soliris® restent valides pour les patients traités par Ultomiris®. L'évolution de l'AMM du vaccin Nimenrix® (administrable dès l'âge de 6 semaines) doit être prise en considération. En conformité avec le calendrier vaccinal, un rappel de la vaccination contre les méningocoques ACYW doit être effectué tous les 5 ans.
- Que les recommandations concernant la vaccination contre les infections à méningocoques B des patients traités par Soliris® restent valides pour les patients traités par le ravulizumab (Ultomiris®). Aucun rappel de cette vaccination n'est actuellement recommandé. Le RCP du vaccin Bexsero® [23] stipule pour les enfants de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes que « selon les recommandations officielles, une dose de rappel peut être envisagée chez les sujets présentant un risque continu d'exposition à infection méningococcique ». Par ailleurs, un second vaccin (Trumemba®) a obtenu une AMM européenne pour la prévention des IIMB chez les personnes âgées de 10 ans et plus et pourrait être prochainement enregistré en France.
- Que les recommandations concernant la prévention des infections à *Haemophilus influenzae* doivent être ajoutées aux recommandations de vaccination contre les IIM. Ces recommandations sont conformes à celles figurant dans le rapport sur la vaccination des sujets immunodéprimés ou aspléniques.
- Que les recommandations concernant la prévention des infections à *Streptococcus pneumoniae* doivent être ajoutées aux recommandations de vaccination contre les IIM. Ces recommandations sont conformes au calendrier vaccinal et aux recommandations figurant dans le rapport sur la vaccination des sujets immunodéprimés ou aspléniques.

---

<sup>3</sup> Pour toute information concernant les médicaments et notamment les macrolides, il convient de se référer au site internet de l'ANSM, accessible à l'adresse suivante : <https://www.ansm.sante.fr/>

Et lire aussi : Se référer à l'information disponible sur la Base de Données Publique des médicaments, accessible à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>



- Que les recommandations concernant la vaccination de l'entourage du patient doivent être maintenues et sont conformes aux recommandations figurant dans le rapport sur la vaccination des sujets immunodéprimés ou aspléniques.
- Qu'il convient d'ajouter la nécessité d'une surveillance des manifestations de la maladie du patient dans les suites des vaccinations qui peuvent entraîner une suractivation du complément.

Au total, le HCSP recommande :

### Antibioprophylaxie des IMM

- **une antibioprophylaxie** pendant toute la durée du traitement par Soliris® et Ultomiris® poursuivie **jusqu'à 60 jours après l'arrêt de l'éculizumab (Soliris®)** (en cohérence avec l'avis du HCSP de 2014) et poursuivie **jusqu'à 8 mois après l'arrêt du ravulizumab (Ultomiris®)**.
- une administration de ces antibiotiques quel que soit l'âge du patient, selon les mêmes modalités que celles mentionnées pour Soliris® dans l'avis du HCSP de 2014 :
  - **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 Soliris® et Ultomiris® 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 doivent notamment consulter en urgence en cas de fièvre, et en tout état de cause, il convient de s'assurer qu'ils aient bien pris connaissance des informations mentionnées dans la notice des médicaments et qu'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 est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de leur prescription, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses. Il faut se référer à l'information disponible sur la Base de données publique des médicaments, accessible à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

### Vaccination

- Que les personnes traitées par ravulizumab (Ultomiris®) soient systématiquement vaccinées ou à jour vis-à-vis de la vaccination contre les infections à méningocoques A, C, Y, W. Cette vaccination peut être initiée dès l'âge de 6 semaines (vaccin Nimenrix®) ou 1 an (Menveo®) en utilisant un schéma vaccinal conforme à l'AMM. Un rappel sera effectué tous les 5 ans chez les personnes recevant toujours ce traitement.

- Que les personnes traitées par ravulizumab (Ultomiris®) soient systématiquement vaccinées ou à jour vis-à-vis de la vaccination contre les infections à méningocoques B. cette vaccination peut être initiée dès l'âge de 2 mois (vaccin Bexsero®) en utilisant un schéma vaccinal conforme à l'AMM. Il revient à la HAS de préciser si, dans ce contexte, des rappels doivent être administrés et avec quelle fréquence. La HAS devra également préciser la place du vaccin Trumemba® utilisable à partir de l'âge de 10 ans.
- Le HCSP rappelle en outre que la vaccination contre les IIM est prise en charge par l'assurance maladie dans ce contexte.
- Le HCSP recommande par ailleurs :
  - Que les personnes traitées par ravulizumab (Ultomiris®) soient vaccinées contre *Haemophilus influenzae*. Jusqu'à l'âge de 5 ans, cette vaccination est pratiquée en application du calendrier vaccinal. Au-delà de 5 ans, cette vaccination comporte une seule dose de vaccin monovalent.
  - Que les personnes traitées par ravulizumab (Ultomiris®) soient vaccinées contre le pneumocoque selon les recommandations du calendrier vaccinal. Au-delà de 2 ans, la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (Prevenar13®) est complétée par une dose de vaccin pneumococcique non conjugué 23 valent (Pneumovax®). Les personnes pleinement vaccinées par la séquence Prevenar13®-Pneumovax® peuvent recevoir une seule dose supplémentaire de vaccin Pneumovax® avec un délai d'au moins 5 ans par rapport à la dose précédente.
  - Qu'une surveillance spécifique des manifestations de la maladie sous-jacente (et notamment de l'hémolyse) soit exercée dans les 2 semaines suivant chacune des vaccinations.
  - Que l'entourage du patient traité par ravulizumab (Ultomiris®) reçoive une vaccination contre les méningocoques A C,Y,W et B.
  - Que la HAS se prononce sur l'opportunité de rappels par le Bexsero® chez ces patients,
  - Que la HAS se prononce sur l'utilisation du Trumemba® dans le cadre de son AMM chez les personnes traitées par le ravuzilumab (Ultomiris®).

Ces recommandations s'appliquent également aux personnes traitées par éculizumab

*Pour toute information concernant les médicaments, il convient de se référer au site internet de l'ANSM, accessible à l'adresse suivante : <https://www.anism.sante.fr/>*

*Et lire aussi l'information sur les documents de réduction du risque concernant Ultomiris et Soliris:[https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1#paragraphe\\_139517](https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1#paragraphe_139517)*

*Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de leur prescription, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses. Il faut se référer à l'information disponible sur la Base de données publique des médicaments, accessible à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>*

**Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.**

*Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique validé le 13 novembre 2020 par la commission spécialisée maladies infectieuses et maladies émergentes du Haut Conseil de la santé publique, 17 membres présents sur 21 membres qualifiés, aucun conflit d'intérêts signalé, 16 votes pour, 0 vote contre, 1 abstention.*

## Références

1. Haut Conseil de la santé publique. avis du 10 juillet 2014 relatif à l'actualisation de l'avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=447>
2. Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection—serum bactericidal antibody activity. *Vaccine*. 18 mars 2005;23(17-18):2222-7.
3. Ladhani SN, Campbell H, Lucidarme J, Gray S, Parikh S, Willerton L, et al. Invasive meningococcal disease in patients with complement deficiencies: a case series (2008-2017). *BMC Infect Dis*. 14 juin 2019;19(1):522.
4. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev*. juill 1991;4(3):359-95.
5. El Sissy C, Rosain J, Vieira-Martins P, Bordereau P, Gruber A, Devriese M, et al. Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort With Total and Sub-total Complement Deficiencies. *Front Immunol*. 2019;10:1936.
6. Nagata M, Hara T, Aoki T, Mizuno Y, Akeda H, Inaba S, et al. Inherited deficiency of ninth component of complement: an increased risk of meningococcal meningitis. *J Pediatr*. févr 1989;114(2):260-4.
7. Rosain J, Hong E, Fieschi C, Martins PV, El Sissy C, Deghmane A-E, et al. Strains Responsible for Invasive Meningococcal Disease in Patients With Terminal Complement Pathway Deficiencies. *J Infect Dis*. 15 2017;215(8):1331-8.
8. Struijk GH, Bouts AHM, Rijkers GT, Kuin E a. C, ten Berge IJM, Bemelman FJ. Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2013;13(3):819-20.
9. Parikh SR, Lucidarme J, Bingham C, Warwicker P, Goodship T, Borrow R, et al. Meningococcal B Vaccine Failure With a Penicillin-Resistant Strain in a Young Adult on Long-Term Eculizumab. *Pediatrics*. sept 2017;140(3).
10. Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence*. 1 janv 2014;5(1):98-126.
11. Ali YM, Lynch NJ, Haleem KS, Fujita T, Endo Y, Hansen S, et al. The lectin pathway of complement activation is a critical component of the innate immune response to pneumococcal infection. *PLoS Pathog*. 2012;8(7):e1002793.
12. Densen P, Sanford M, Burke T, Densen E, Wintermeyer L. Prospective study of the prevalence of complement deficiency in meningitis. 30th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. 1990;abstr. 140.
13. Belkacem N, Hong E, Antunes A, Terrade A, Deghmane A-E, Taha M-K. Use of Animal Models To Support Revising Meningococcal Breakpoints of  $\beta$ -Lactams. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4023-7.

14. Jorgensen JH, Crawford SA, Fiebelkorn KR. Susceptibility of *Neisseria meningitidis* to 16 antimicrobial agents and characterization of resistance mechanisms affecting some agents. *J Clin Microbiol.* juill 2005;43(7):3162-71.
15. EMA. Ultomiris. Summary of product characteristics [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf)
16. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020 [Internet]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2020-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2020-2.pdf)
17. Haut Conseil de la santé publique. Rapport : Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2<sup>e</sup> édition. Décembre 2014. [Internet]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
18. Swanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. *BMJ.* 19 août 2014;349:g4930.
19. Wong AYS, Root A, Douglas IJ, Chui CSL, Chan EW, Ghebremichael-Weldeselassie Y, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ.* 14 janv 2016;352:h6926.
20. Cheng Y-J, Nie X-Y, Chen X-M, Lin X-X, Tang K, Zeng W-T, et al. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 17 nov 2015;66(20):2173-84.
21. Wong AYS, Chan EW, Anand S, Worsley AJ, Wong ICK. Managing Cardiovascular Risk of Macrolides: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2017;40(8):663-77.
22. Schembri S, Williamson PA, Short PM, Singanayagam A, Akram A, Taylor J, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ.* 20 mars 2013;346:f1235.
23. EMA. Bexsero. Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_fr.pdf)

**Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé****De :** SALOMON, Jérôme (DGS)**Envoyé :** mardi 28 juillet 2020 15:58**À :** HCSP-SECR-GENERAL; CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP);**Objet :** Vaccination et antibioprophylaxie des patients traités par Ultomiris (ravulizumab)

Monsieur le Président, Cher Franck,

Je souhaiterais disposer de l'avis du HCSP sur la vaccination et l'antibioprophylaxie des infections invasives à méningocoques des patients traités par Ultomiris (ravulizumab) et sur l'actualisation des recommandations établies pour Soliris (éculizumab) le cas échéant.

Les recommandations d'antibioprophylaxie de Soliris de 2014 doivent-elles être réactualisées et adaptées à Ultomiris ?

Concernant la vaccination, sauf avis contraire, l'avis du HCSP de 2014 serait en cohérence avec l'avis de la CTV de la HAS.

L'industriel prévoit la commercialisation d'Ultomiris sur le marché français à partir d'octobre 2020. Mais celle-ci ne pourra être effective sans le certificat de vaccination et d'antibioprophylaxie conforme aux recommandations en vigueur.

L'ANSM m'a adressé une note sur ce sujet que tu trouveras en pièce jointe.

Je t'en remercie par avance

Amitiés,

Jérôme

**Professeur Jérôme SALOMON****Directeur général de la Santé. Directeur de crise**

PARIS 07 SP, FRANCE

[www.solidarites-sante.gouv.fr](http://www.solidarites-sante.gouv.fr)**MINISTÈRE  
DES SOLIDARITÉS  
ET DE LA SANTÉ***Liberté  
Égalité  
Fraternité***Direction générale  
de la santé**

## **Annexe 2 : composition du groupe de travail**

Soizic VARET, ANSM

Peggy CHOCARNE, ANSM

Cécile CHOQUET, ANSM

Isabelle PELLANNE, ANSM

Eric BILLAUD, HCSP, Cs MIME

Christophe BURUCOA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME

Daniel FLORET, HAS

Bruno HOEN (HCSP, Cs MIME)

Jean-Daniel LELIEVRE, CHU Mondor, immunologie clinique

Muhamed-Kheir TAHA, CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*

### **SG-HCSP**

Sylvie FLOREANI

Avis produit par le HCSP

Le 13 novembre 2020

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

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