

Décision n° 2022.0069/DC/SEM du 16 février 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ASPAVELI

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité ASPAVELI ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM pour la spécialité ASPAVELI reçue le 25 novembre 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur le 25 novembre 2021 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 décembre 2021 au demandeur ;
Vu la décision de délégation n°2022.0037/ DC/SEM du 20 janvier 2022 du collège de la HAS à sa Présidente ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 février 2022, figurant à l'annexe I ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ASPAVELI dans l'indication « traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que l'incidence annuelle de la HPN est estimée à 1 à 10 nouveaux cas pour 1 million d'habitants. Les manifestations cliniques sont variables et incluent une anémie hémolytique, des thromboses des vaisseaux de moyen et gros calibre (en particulier les veines hépatiques, abdominales, cérébrales et dermiques) et un déficit modéré à sévère de l'hématopoïèse pouvant entraîner une pancytopénie.
- Il n'existe pas de traitement approprié puisque chez les patients anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois avec un taux d'Hb < 10,5 g/dl, les transfusions érythrocytaires ne sont pas considérées comme des traitements appropriés s'agissant de soins de support.
- Chez les patients anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois avec un taux d'Hb < 10,5 g/dl, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée au regard de l'absence de traitement approprié.

- Ce médicament est présumé innovant dans la mesure où il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité (variation du taux d'hémoglobine à 16 semaines chez des patients anémiques dont l'hémoglobine était < 10,5 g/dl entre les deux groupes a été de +3,84 g/dl en faveur du pegcetacoplan) et de commodité d'emploi (administration par perfusion sous cutanée contrairement à l'éculizumab et au ravulizumab qui s'administrent par voie intraveineuse). Le médicament dispose par ailleurs d'un plan de développement adapté.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

ASPAVELI 1080 mg, solution pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 20 ml (54 mg/ml) (CIP : 34009 302 436 5 7)

Boîte de 8 flacons de 20 ml (54 mg/ml) (CIP : 34009 302 436 7 1)

du laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

dans l'indication « traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois, uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique (CSP), et figurant à l'annexe II de la présente décision.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 16 février 2022.

*La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé*

ANNEXES :

Annexe I : avis de la CT

Annexe II : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

pegcetacoplan

ASPAVELI 1 080 mg,**Solution pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Avis – 9 février 2022**

- ➔ **Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)**
- ➔ **Secteur : ville et hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois, uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication(s)	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	3
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	9
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	10
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5.	Conclusions de la Commission	12
6.	Recommandation de la Commission	14
7.	Informations administratives et réglementaires	15

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM d'ASPAVELI (pegcetacoplan) 1 080 mg, solution pour perfusion sous-cutanée dans l'indication « Traitement de l'hémoglobinurie paroxys-tique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

ASPAVELI (pegcetacoplan), dont le principe actif est un inhibiteur du complément C3, a obtenu l'AMM le 13 décembre 2021.

ASPAVELI a reçu la désignation de « médicament orphelin » le 22 mai 2017 (EU/3/17/1873), désigna-tion qui fût confirmée le 5 novembre 2021 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence.

Par ailleurs, deux ATU nominatives ont été accordées par l'ANSM depuis le 15 juin 2020, chez 2 patients insuffisamment contrôlés par un seul inhibiteur du complément à l'issue de l'essai clinique APL2-302, ils ont alors été traités par l'association pegcetacoplan et eculizumab (indication hors AMM).

2. Indication

Le périmètre de l'indication sollicitée pour la demande d'autorisation d'accès précoce d'ASPAVELI (pegcetacoplan) est identique à l'indication validée par l'AMM à savoir le « **traitement de l'hémoglo-binurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois** ».

3. Posologie et mode d'administration

« Posologie

Le pegcétacoplan peut être administré par un professionnel de santé, ou par le patient ou son aidant après une formation appropriée.

Le pegcétacoplan doit être administré deux fois par semaine sous la forme d'une perfusion sous-cutanée de 1 080 mg à l'aide d'une pompe à perfusion avec seringue disponible dans le commerce per-mettant de délivrer des volumes allant jusqu'à 20 mL. Les deux doses hebdomadaires doivent être administrées le jour 1 et le jour 4 de chaque semaine de traitement.

L'HPN est une maladie chronique et il est recommandé de poursuivre le traitement par ASPAVELI à vie, sauf si l'arrêt de ce médicament est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

Utilisation d'ASPAVELI en relais d'un inhibiteur de C5

Pendant les 4 premières semaines, le pegcétacoplan doit être administré à raison de deux doses sous-cutanées de 1 080 mg par semaine en complément de la dose d'inhibiteur de C5 déjà administrée, afin de limiter le risque d'hémolyse liée à un arrêt brutal du traitement. Au-delà des 4 semaines, le patient devra arrêter l'inhibiteur de C5 et poursuivre le traitement par ASPAVELI en monothérapie.

Ajustement de la dose d'ASPAVELI

La posologie pourra être ajustée à 1 080 mg tous les trois jours (par exemple, jour 1, jour 4, jour 7, jour 10, jour 13, etc.) si le patient présente un taux de lactate déshydrogénase (LDH) dépassant 2 x la limite

supérieure de la normale. En cas d'augmentation de la dose, le taux de LDH devra être surveillé deux fois par semaine pendant au moins 4 semaines (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose d'ASPAVELI

Si une dose de pegcétacoplan a été oubliée, elle devra être administrée dès que possible et le traitement devra être poursuivi selon le calendrier habituel. »

[...]

Mode d'administration

ASPAVELI doit être administré exclusivement par voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe à perfusion avec seringue disponible dans le commerce. Ce médicament peut être auto-administré. Avant de débiter l'auto-administration, le patient recevra des instructions de la part d'un professionnel de santé qualifié concernant les techniques de perfusion, l'utilisation d'une pompe à perfusion avec seringue, la tenue d'un carnet de suivi du traitement, l'identification des effets indésirables éventuels et les mesures à prendre le cas échéant.

ASPAVELI doit être perfusé dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les différents sites de perfusion doivent être espacés d'au moins 7,5 cm. Le patient doit changer de site de perfusion à chaque administration. L'administration de la perfusion dans des régions de peau présentant une sensibilité, une ecchymose, une rougeur ou un durcissement devra être évitée. Il conviendra d'éviter également les régions porteuses de tatouages, de cicatrices ou de vergetures. La durée habituelle de la perfusion est d'environ 30 minutes (si deux sites sont utilisés) ou d'environ 60 minutes (si un seul site est utilisé). Une fois la seringue de ce médicament préparée, la perfusion doit être débütée rapidement. L'administration doit être réalisée dans les 2 heures après avoir préparé la seringue.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections graves dues à des bactéries encapsulées

L'utilisation de pegcétacoplan pourrait prédisposer les patients à des infections graves dues à des bactéries encapsulées telles que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Afin de réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre ces bactéries, conformément aux recommandations locales en vigueur, au moins 2 semaines avant de recevoir ASPAVELI, sauf si le risque lié au report du traitement l'emporte sur le risque de développer une infection.

Patients déjà vaccinés

Avant de démarrer le traitement par ASPAVELI, chez les patients déjà vaccinés, il convient de vérifier que les patients ont bien reçu les vaccins contre les bactéries encapsulées *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de types A, C, W, Y et B, et *Haemophilus influenzae* de type B dans les 2 ans précédant le début du traitement par ASPAVELI.

Patients non encore vaccinés

Pour les patients non encore vaccinés, les vaccins nécessaires doivent être administrés au moins 2 semaines avant l'administration de la première dose d'ASPAVELI. Si un traitement immédiat est indiqué, les vaccins nécessaires devront être administrés dès que possible et le patient devra recevoir un traitement par des antibiotiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

Surveillance des infections graves

La vaccination pourrait ne pas suffire à prévenir une infection grave. Les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens devront être prises en considération. Tous les patients devront être suivis afin de surveiller l'apparition de signes précoces d'infections dues à des

bactéries encapsulées telles que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, être évalués immédiatement en cas d'infection suspectée et recevoir un traitement antibiotique approprié si besoin. Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés et être invités à consulter immédiatement un médecin, le cas échéant. Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques liés à l'administration d'ASPAVELI. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de ASPAVELI (pegcetacoplan) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava et Micheli est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et par la survenue fréquente de thromboses. L'HPN est une pathologie rare dont la prévalence est estimée entre 1/70 000 et 1/80 000 habitants en Europe. L'incidence annuelle de la HPN est estimée à 1 à 10 nouveaux cas pour 1 million d'habitants.¹

La maladie est due à des mutations somatiques du gène PIG-A (Xp22.1), codant pour une protéine nécessaire à la biosynthèse du glycosyl-phosphatidylinositol (GPI). La mutation a lieu dans une ou plusieurs cellule(s) souche(s) hématopoïétique(s). Les cellules sanguines présentent alors une sensibilité anormale à l'activité lytique du complément, responsable de l'hémolyse intravasculaire et d'une activation des plaquettes et des cellules endothéliales. Ces cellules déficientes sont appelées « clones HPN ».

Le diagnostic repose sur le tableau clinique et la présence d'une anémie hémolytique, et ce d'autant plus que sont associées une thrombose et/ou une cytopénie périphérique. Il est confirmé par la mise en évidence par cytométrie en flux à haute sensibilité, d'un déficit en protéines GPI-dépendantes dans les globules rouges, les monocytes et les granulocytes. L'analyse moléculaire n'est pas utilisée car les mutations responsables de la maladie ne sont ni homogènes, ni répétitives.

La maladie peut toucher tous les âges, mais elle affecte en particulier les jeunes adultes. Les manifestations cliniques sont variables et incluent une anémie hémolytique, des thromboses des vaisseaux de moyen et gros calibre (en particulier les veines hépatiques, abdominales, cérébrales et dermiques) et un déficit modéré à sévère de l'hématopoïèse pouvant entraîner une pancytopenie. Généralement, l'anémie se manifeste par une pâleur, une fatigue et un essoufflement à l'effort. L'hémoglobinurie peut se traduire par des urines foncées durant la nuit et le matin (environ 25 % des cas) et, dans certains cas, par une insuffisance rénale. Un ictère peut être présent. Selon leur localisation, les thromboses (qui touchent 30 à 40 % des patients sans traitement) peuvent entraîner des douleurs abdominales, une hépatomégalie, une ascite et des céphalées. L'HPN est une maladie chronique qui évolue par poussées d'hémolyse. Les périodes de crise peuvent être déclenchées par divers facteurs tels que, entre autres, une infection banale, une vaccination, une intervention chirurgicale ou certains

¹ Stern and Connell : Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2019)

antibiotiques. Une aplasie médullaire peut précéder, accompagner ou secondairement compliquer la maladie (40-50 % des cas).

Les principales causes de décès chez les patients avec une HPN sont les événements thromboemboliques et l'insuffisance rénale. Sans traitement, 25% des patients HPN décédaient dans les 10 ans selon le registre de la Société Française d'Hématologie portant sur 454 patients entre 1950 et 2005. **Erreur ! Signet non défini.** Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulative de leucémies aiguës myéloblastiques et de syndromes myélodysplasiques évalué à 10% à 15 ans.

L'évolution est généralement lente. Des palpitations et des douleurs abdominales ou thoraciques peuvent contraindre à réduire les efforts physiques. Dans certains cas, les patients ont des problèmes d'essoufflement marqués pour marcher et/ou pour monter des escaliers.

Les difficultés d'alimentation (dysphagie) avec le risque de « fausses routes » peuvent impacter la qualité de vie des personnes atteintes au moment des repas en générant du stress émotionnel et en altérant la dynamique familiale.²

Ces atteintes sont corroborées par l'association de patients HPN France Aplasie Médullaire.

En synthèse, chez les patients suivis pour une HPN les principales complications associées à une morbidité ou une mortalité importante sont :

- Des besoins transfusionnels nécessitant des hospitalisations courtes itératives, associées à une perte de qualité de vie et des conséquences à long terme comme l'hémochromatose secondaire
- Des complications thrombotiques graves pouvant entraîner le décès des patients
- Des symptômes chroniques associés à une perte de qualité de vie importante, incluant une fatigue chronique accompagnée de céphalées et de dyspnée, des troubles digestifs, des troubles érectiles et une insuffisance rénale chronique.³

La spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La greffe de moelle osseuse est aujourd'hui le seul traitement qui permet de guérir l'HPN mais n'est indiquée que si une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique est associé du fait de la lourdeur et des risques liés à cette procédure.⁴

La prise en charge de l'hémoglobininurie paroxystique nocturne repose actuellement sur l'administration d'un inhibiteur de la protéine C5 du complément, les transfusions sanguines en cas d'anémie sévère et d'autres traitements symptomatiques qui n'ont pas d'indication validée dans le traitement de l'HPN tels que les anticoagulants.

L'eculizumab, inhibiteur du complément, est le seul traitement médicamenteux ayant une indication remboursée dans l'HPN. Ce médicament est uniquement remboursé chez les adultes atteints d'HPN ayant un antécédent de transfusions⁵. Bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et chez les patients

² HPN France, 2020

³ De Fontbrune S, 2019

⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580_ULATOMIRIS_PIC_INS_AvisDef_CT18580.pdf

⁵ Avis de la commission de la Transparence du 24 octobre 2007 pour l'inscription de SOLIRIS 300 mg.

adultes sans antécédents de transfusions, l'eculizumab n'est pas remboursé dans ces populations, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription⁶.

A noter que le ravulizumab (ULTOMIRIS) a obtenu une AMM chez les patients adultes atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément, ou en relais de l'eculizumab chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois. Le ravulizumab n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab. A ce jour le ravulizumab n'est pas encore disponible sur le marché français en l'absence de prise en charge et tarif publiés au Journal Officiel bien qu'ayant obtenu un avis favorable au remboursement de la Commission de Transparence en septembre 2020.⁷

En cas d'échec à l'eculizumab, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est parfois envisageable mais ces cas sont très rares étant donné la très forte toxicité. Ainsi, chez les patients en échec à l'eculizumab non éligibles à la greffe, la prise en charge repose sur l'apport transfusionnel seul.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ASPAVELI (pegcetacoplan) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 2^e intention dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois.

⁶ En l'absence de demande d'inscription par le laboratoire, la Commission n'a pas évalué l'eculizumab dans ces populations. Avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 2016 à la suite des modifications des conditions d'inscription de SOLIRIS 300 mg (variation d'AMM de mars 2015).

⁷ Avis de la commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour l'inscription d'ULTOMIRIS 300 mg.

4.2.2.1 Médicaments

Les médicaments disposant actuellement d'une AMM dans l'HPN chez les patients adultes sont :

- SOLIRIS (eculizumab) : indiqué en 1ère intention chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de l'hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN), mais remboursé uniquement chez le patient avec antécédent de transfusions.
- ULTOMIRIS (ravulizumab) : indiqué dans le traitement de l'hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :
 - ➔ qui présentent une hémolyse avec un ou des symptômes cliniques indiquant une forte activité de la maladie
 - ➔ qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.

Actuellement il n'existe pas de médicaments indiqués en cas d'échec à un inhibiteur du C5.

Il convient de noter également que le ravulizumab n'est pas remboursable à ce jour (avis favorable de la Commission de la Transparence du 16/09/2020, en attente du JO).

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les transfusions érythrocytaires sont considérées comme un traitement de support.

La greffe de moelle osseuse n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent car sa place est restreinte aux patients ayant une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique.

➔ Conclusion

Au total, les CCP dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce (patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois) sont :

- SOLIRIS (eculizumab), dont la poursuite peut être envisagée en cas de réponse cliniquement stable après 3 mois de traitement,
- ULTOMIRIS (ravulizumab) qui est indiqué en relais de l'eculizumab après un traitement stable d'au moins 6 mois
- les transfusions érythrocytaires en cas d'échec à ces traitements.

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à ASPAVELI (pegcetacoplan), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Les résultats de l'étude PEGASUS ayant évalué ASPAVELI (pegcetacoplan) permettent de distinguer deux situations cliniques :

- Chez les patients anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois avec un **taux d'Hb < 10,5 g/dl**, il n'existe pas de traitement approprié.

Les transfusions érythrocytaires, qui sont des soins de support, ne sont pas considérées comme des traitements appropriés au regard de l'apport potentiel d'ASPAVELI (pegcetacoplan).

- Chez les autres patients, le seul traitement approprié est SOLIRIS (eculizumab) qui peut être poursuivi. Les transfusions érythrocytaires ne sont pas considérées comme des traitements appropriés s'agissant de soins de support, au regard de l'apport potentiel d'ASPAVELI (pegcetacoplan). ULTOMIRIS (ravulizumab) n'étant pas disponible, il ne peut être considéré comme un traitement approprié dans cette sous-population.

➔ Conclusion

Chez les patients anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois avec un taux d'Hb < 10,5 g/dl, il n'existe pas de traitement approprié.

Chez les autres patients, le seul traitement approprié est SOLIRIS (eculizumab).

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où l'hémoglobininurie paroxystique nocturne est une maladie grave, rare, invalidante, la mise en œuvre d'ASPAVELI (pegcetacoplan) ne peut pas être différée chez les patients anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois avec un taux d'Hb < 10,5 g/dl.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

ASPAVELI (pegcetacoplan) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

ASPAVELI (pegcetacoplan) est le premier inhibiteur du complément C3 indiqué dans le traitement de l'HPN chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois. Il s'administre à domicile par perfusion sous-cutanée, permettant une auto-administration pour les patients ayant bien toléré le traitement dans les centres de traitement spécialisés, contrairement à l'écilizumab qui s'administre par voie intraveineuse. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge pour ces patients, susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

La demande d'accès précoce d'ASPAVELI (pegcetacoplan) repose principalement sur l'étude PEGASUS, une étude clinique de phase III randomisée, contrôlée, ouverte, multicentrique ayant évalué son efficacité et sa tolérance versus ecilizumab (SOLIRIS).

L'étude PEGASUS a comparé le pegcetacoplan à l'écilizumab chez 80 patients adultes anémiques, dont le taux d'hémoglobine était $< 10,5$ g/dL à l'inclusion, sous traitement par ecilizumab à dose stable depuis au moins 3 mois.

Après la période de screening, tous les patients recevaient à la fois l'écilizumab et le pegcetacoplan pendant 4 semaines. Les patients étaient ensuite randomisés pour recevoir pendant 16 semaines :

- une dose de 1 080 mg du pegcetacoplan en perfusion sous-cutanée 2 fois par semaine (ou tous les trois jours si le patient ne répondait pas suffisamment, conformément au RCP) ;
- ou la dose d'écilizumab reçue avant inclusion, par voie IV toutes les 2 semaines.

A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 48,8 ans (21,3 % de patients âgés de plus de 65 ans) et avaient un taux d'hémoglobine moyen de 8,69 g/dL. Plus de 75 % des patients des deux groupes avaient reçu au moins une transfusion au cours des 12 mois précédant l'inclusion (en moyenne 6,5), et au moins 4 pour plus de 55 %. Plus de 70 % des patients avaient un taux de plaquettes à l'inclusion $\geq 100\,000/\text{mm}^3$. Un peu moins d'un tiers des patients (31,3%) avait un antécédent d'au moins un type de thrombose, davantage dans le groupe pegcetacoplan que dans le groupe ecilizumab (36,6% versus 25,6%).

Après 16 semaines de traitement, le pegcetacoplan a été supérieur à l'écilizumab sur le critère de jugement principal qui était la variation du taux d'hémoglobine depuis l'inclusion, avec une variation de +2,37 g/dL dans le groupe pegcetacoplan et de -1,47 g/dL dans le groupe ecilizumab, soit une différence de +3,84 g/dL en faveur du pegcetacoplan (IC95% : [2,33 ; 5,34] ; $p < 0,0001$) (population ITT).

Conformément à la procédure séquentielle hiérarchique prédéfinie, la non-infériorité du pegcetacoplan a également été démontrée à 16 semaines sur (population ITT) :

- l'absence de recours à la transfusion : 85,4% des patients dans le bras pegcetacoplan versus 15,4% dans le bras eculizumab, avec une différence ajustée entre les deux groupes de 62,53% (IC95% : [48,3 ; 76,8] ; $p < 0,0001$) ;
- et la variation du nombre absolu de réticulocytes depuis l'inclusion, avec une différence moyenne entre les deux groupes de $-163,61 \times 10^9$ cellules/L (IC95% : [-189,91 ; -137,30] ; $p < 0,0001$).

La 3e analyse de la séquence hiérarchique prévoyait de tester la non-infériorité du pegcetacoplan sur la variation du taux de LDH à la semaine 16. Celle-ci n'ayant pas été démontrée (différence moyenne entre les groupes de $-4,63$ U/L (IC95% : [-181,30 ; 172,04] en défaveur du pegcetacoplan), la procédure d'analyses séquentielles a été interrompue

A noter que cette étude a été conduite dans un périmètre plus restreint que celui revendiqué pour l'accès précoce puisque seuls ont été inclus des patients anémiques avec un taux d'hémoglobine $< 10,5$ g/dl après traitement par inhibiteur de C5.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude de phase III à l'aide de l'échelle générique FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), de l'échelle LASA (Linear Analog Scale Assessment) et de l'échelle QLQ-C30 de l'EORTC. Pour le score FACIT-Fatigue, la non-infériorité n'a pas été testée en raison de l'interruption dans la procédure séquentielle hiérarchisée en amont de ce critère. Les scores LASA et QLQ-C30 ont été évalués à titre exploratoire uniquement. De plus, l'étude a été conduite en ouvert ce qui est une source de biais important du fait du caractère subjectif des critères de qualité de vie. Ainsi, aucun résultat ne peut en retenu sur ce critère.

4.5.2.2 Tolérance

Dans l'étude PEGASUS, le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable a été similaire entre les deux groupes de traitement (87,8 % dans le bras pegcetacoplan versus 87,2 % dans le bras eculizumab) au cours de la période d'évaluation principale de 16 semaines.

Au cours de la phase contrôlée randomisée, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous pegcetacoplan ont été les réactions au site d'injection (36,6% des patients du groupe pegcetacoplan versus 2,6% des patients du groupe eculizumab) et les diarrhées (22% versus 2,6%).

Les hémolyses, toute gravité confondue, sont survenues moins fréquemment dans le groupe pegcetacoplan (9,6%) que dans le groupe eculizumab (23,1%), de même que les EI de type fatigue (4,9% versus 15,4%) et les céphalées (7,3 % versus 23,1 %).

Quatre patients du groupe pegcetacoplan ont rapporté des crises hémolytiques. Sur ces 4 patients, 3 ont arrêté le traitement en raison de cet EI et parmi eux, 1 a également arrêté l'étude. Le quatrième patient a eu une hémolyse grave. Trois de ces événements hémolytiques ont été qualifiés de sévères.

Sept patients (17,1 %) dans le groupe pegcetacoplan ont présenté 8 EIG et 6 (15,4 %) patients dans le groupe eculizumab ont rapporté un total de 11 EIG durant la période d'évaluation principale. Les EIG les plus fréquents ont été les hémolyses (2 cas versus 1) et les anémies (0 cas versus 2). Aucun cas de thrombose n'a été rapporté lors de la période d'évaluation principale. Aucune des réactions/érythème au site d'injection sous pegcetacoplan n'a été qualifiée de grave.

Trois patients du groupe pegcetacoplan (7,3 %) ont arrêté le traitement durant la période contrôlée randomisée versus 0 patient dans le groupe eculizumab en raison d'un EI grave.

Concernant les autres EI d'intérêt particulier, les infections et infestations ont été rapportées par 29,3% des patients du groupe pegcetacoplan et 25,6% des patients du groupe eculizumab. Trois infections graves chez 3 patients ont été observées pendant la phase contrôlée, exclusivement dans le groupe pegcetacoplan. Aucune n'a nécessité l'arrêt du traitement et aucune n'était due à des bactéries encapsulées.

Le PGR ne mentionne aucun risque important identifié.

4.5.3 Plan de développement

Le programme de développement clinique de ASPAVELI (pegcetacoplan) dans l'indication « traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois » prévoit :

- Une étude de suivi long terme qui est en cours, l'étude APL2-307. Il s'agit d'une étude de phase 3 d'extension en ouvert, évaluant la tolérance et l'efficacité à long terme de pegcetacoplan utilisé en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'HPN qui ont terminé une étude préalable avec le pegcetacoplan. La durée prévue de l'étude est de 4 ans avec une disponibilité des données prévue pour Q1 2026.
- Une étude de tolérance post-AMM (PASS) est prévue. Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique. Les patients seront recrutés via le registre du Groupe d'Intérêt International HPN (IPIG). L'objectif principal est d'évaluer la survenue d'infections graves chez les patients atteints d'HPN traités par pegcetacoplan.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- du fait qu'ASPAVELI (pegcetacoplan) est le premier médicament inhibiteur du complément C3 indiqué dans le traitement de l'HPN, ciblant la cascade du complément plus en amont que ne le font actuellement les inhibiteurs du complément C5, SOLIRIS (eculizumab) et ULTOMIRIS (ravulizumab), intervenant ainsi à la fois sur l'hémolyse intra et extravasculaire ;
- de l'administration par perfusion sous cutanée contrairement à l'eculizumab et au ravulizumab qui s'administrent par voie intraveineuse, permettant une administration à domicile et une auto-administration pour les patients ayant bien toléré le traitement dans les centres de traitement spécialisés ;
- de l'existence d'un plan de développement adapté ;
- d'une quantité d'effet cliniquement pertinente puisque la différence sur la variation du taux d'hémoglobine à 16 semaines **chez des patients anémiques dont l'hémoglobine était < 10,5 g/dl** entre les deux groupes a été de +3,84 g/dl en faveur du pegcetacoplan ;
- de la non-infériorité par rapport à l'eculizumab sur les critères de jugement secondaires suivants :
 - absence de recours à la transfusion : 85,4% dans le bras pegcetacoplan vs. 15,4% dans le bras eculizumab, soit une différence entre les deux bras de 0,6253 (IC95% [0,4830 ; 0,7677] ; $p < 0,0001$).
 - variation du nombre absolu de réticulocytes par rapport à l'inclusion.
- du profil de tolérance d'ASPAVELI (pegcetacoplan) comparable à celui de SOLIRIS (eculizumab), avec néanmoins des réactions au point d'injection et des troubles digestifs plus fréquents sous pegcetacoplan. De plus des épisodes hémolytiques sévères et/ou graves ont été rapportés sous pegcetacoplan au cours de l'étude clinique, ce qui n'a pas été le cas sous eculizumab ;
- de l'absence de données disponibles chez les patients avec un taux d'Hb $\geq 10,5$ g/dl après 3 mois de traitement par eculizumab.

Critères présumant le caractère innovant

- ☑ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité et de commodité d'emploi
- ☑ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient, uniquement en cas de taux d'Hb < 10,5 g/dl
- ☑ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, ASPAVELI (pegcetacoplan) est susceptible d'être innovant chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois, uniquement en cas de taux d'Hb < 10,5 g/dl.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que c'est une maladie orpheline dont la prévalence est estimée à 1/70 000 habitants en Europe. Il s'agit d'une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques, caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et par la survenue fréquente de thromboses. L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques (responsables de 40 à 67% des décès), hémorragies, infections, insuffisance rénale et médullaire.
- ➔ Pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois, il n'existe pas de traitement approprié uniquement chez les patients avec un taux d'Hb < 10,5 g/dl

La mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée chez les patients avec un taux d'Hb < 10,5 g/dl ASPAVELI (pegcetacoplan) est présumé innovant dans la mesure où il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité (variation du taux d'hémoglobine à 16 semaines **chez des patients anémiques dont l'hémoglobine était < 10,5 g/dl** entre les deux groupes a été de +3,84 g/dl en faveur du pegcetacoplan) et de commodité d'emploi (administration par perfusion sous cutanée contrairement à l'écuzumab et au ravulizumab qui s'administrent par voie intraveineuse). Le médicament dispose par ailleurs d'un plan de développement adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce d'ASPAVELI (pegcetacoplan) dans l'indication du traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne

chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois, uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl.

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 17/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 09/02/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (HPN France Aplasie Médullaire)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	ASPAVELI 1080 mg, solution pour perfusion Boîte de 1 flacon de 20 ml (54 mg/ml) (CIP : 34009 302 436 5 7) Boîte de 8 flacons de 20 ml (54 mg/ml) (CIP : 34009 302 436 7 1)
Demandeur	Sobi (Swedish Orphan Biovitrum)
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 13/12/2021
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament orphelin (date octroi du statut : 22 mai 2017 confirmé 05/11/2021) ATU nominative (date de début : 15 juin 2020) Deux premières administrations en milieu hospitalier Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription hospitalière Prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang Prescription réservée aux spécialistes et services HEMATOLOGIE Prescription réservée aux spécialistes et services MEDECINE INTERNE
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA54 Pegcetacoplan

ASPAVELI 1 080 mg., 9 février 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr