

Décision n°2023.0038/DC/SEM du 2 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ASPAVELI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 2 février 2023.

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0069 du 16 février 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM reçue le 16 novembre 2022 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 8 décembre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 18 décembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 décembre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 25 janvier 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 16 février 2022 à la spécialité ASPAVELI du laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM dans l'indication « traitement de l'hémoglobininurie 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Le collège rappelle que la doctrine d'évaluation de la HAS relative aux autorisations d'accès précoce précise que tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité à moins de dix pour cent.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 2 février 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****pegcetacoplan
ASPAVELI 1080 mg,****solution pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 25 janvier 2023**

1

- ➔ Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)
- ➔ Adulte
- ➔ Secteur : hôpital

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

L'essentiel

Avis favorable au renouvellement de 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	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Données issues du PUT-RD	3
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
5.2	Existence de traitements appropriés	5
5.3	Mise en œuvre du traitement	6
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	6
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
6.	Conclusions de la Commission	7
7.	Recommandation de la Commission	8
8.	Informations administratives et réglementaires	8

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM d'ASPAVELI (pegcetacoplan), solution pour perfusion délivrée le 16/02/2021 dans l'indication « 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. », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament ASPAVELI (pegcetacoplan) a obtenu une AMM centralisée dans une indication plus large : « traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois », le 13 décembre 2021.

Suite à la décision d'autorisation d'accès précoce de la HAS en date du 16 février 2022¹, et conformément à son engagement de recueil de données dans le cadre du PUT-RD, le laboratoire a rédigé un premier rapport de synthèse couvrant la période du 16 février 2022 au 16 octobre 2022.

Le laboratoire a déposé une demande d'inscription dans l'indication considérée, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux le 17 décembre 2021.

Le laboratoire sollicite le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans les mêmes conditions.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce

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.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Données issues du PUT-RD

Ce résumé couvre la 1^{ière} période de l'AP du 16 février 2022 au 16 octobre 2022, soit huit mois après l'octroi de l'autorisation d'accès précoce post AMM.

Caractéristiques générales des patients et des prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période concernée, le laboratoire a reçu des demandes d'accès au pegcetacoplan pour 6 patients, toutes ont été acceptées par le laboratoire.

Tous les patients ayant effectué une demande d'accès précoce répondaient aux critères d'éligibilité de l'AAP et avaient un certificat de vaccination conforme.

Aucune fiche de demande d'arrêt n'a été reçue durant la période de référence de ce rapport.

¹ Décision du collège de la HAS du 16/02/2022 relatif à ASPAVELI. Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - ASPAVELI (pegcetacoplan) - HPN (has-sante.fr)

Caractéristiques générales des patients

L'analyse des caractéristiques générales et médicales des patients porte sur ce total de 6 patients pour lesquels une demande d'accès au traitement a été autorisée.

Au total,

- La répartition des sexes était équilibrée, avec 3 femmes et 3 hommes,
- L'âge moyen est de 34 ans (21 à 54 ans),
- Le poids moyen est de 70 kg (52 à 93 kg),
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients est de $26,0 \pm 7,6$ kg/m².

Caractéristiques de la maladie

Parmi ces 6 patients :

- L'ancienneté du diagnostic de l'HPN étaient de 4,1 ans en moyenne et 2,0 ans en médiane, avec un minimum à 1,1 ans et un maximum à 13,4 ans,
- Tous les patients ont eu un clone HPN > 10 % confirmé et aucun d'entre eux n'a eu de thrombose,
- Le taux d'hémoglobine moyen était de 8,1 g/dL avec un minimum à 6,5 g/dL et un maximum à 9 g/dL,
- Trois patients ont eu d'autres antécédents, dont une hémochromatose secondaire et deux aplasies médullaires,
- L'ensemble des patients ont été préalablement traités par éculizumab et aucun n'avait reçu un traitement par ravulizumab. une immunothérapie, 49,0% (n = 95) par avélumab et 47,4% (n = 92) par pembrolizumab et enfin 3,6% (n = 7) avec un autre traitement.

Caractéristiques des prescripteurs

Les prescripteurs d'ASPAVELI (pegcetacoplan) ont été observés et réparties dans 3 centres en France (Paris, Lille et Nantes), tous dans un service d'hématologie, dans le cadre de cet accès précoce.

Conditions d'utilisation du médicament

Aucune donnée concernant la posologie moyenne n'est disponible à ce jour suite à l'absence de fiche de suivi des patients (non demandée dans le PUT-RD).

Dans le cadre du traitement de leur HPN, cinq patients (83,3%) ont eu une transfusion de CGR dans les 12 mois précédant l'inclusion.

Parmi ces patients, le nombre de culots globulaire (transfusion) sur les 12 derniers mois était en moyenne de 8,8 culots, avec un minimum à 4 culots et un maximum à 16 culots.

Par ailleurs, un patient a pris des chélateurs du fer avec une fréquence de 30 par mois sur les 12 derniers mois. De plus aucun patient ne prenait d'anticoagulant et tous prenaient de l'acide folique.

Parmi les 6 patients, 4 patients (66,7 %) prenaient un ou plusieurs traitements concomitants :

- Ciclosporine (n=3)
- Desloratadine (n=1)
- Prazepam (n=1)
- Amoxicilline trihydrate (n=1)

- Lercanidipine hydrochloride (n=1)
- Acide folique (n=1)

Arrêt de traitement (temporaire ou définitif) :

Sur la période concernée, aucun formulaire d'interruption de traitement n'a été reçu.

Données nationales de pharmacovigilance

Trois cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur cette périodicité. Il s'agit de :

– 3 cas non graves comprenant 5 évènements indésirables (EI) :

- 1 EI inattendu de palpitations,
- 1 EI inattendu de bruxisme,
- 1 EI inattendu de sécheresse oculaire,
- 1 EI inattendu de sécheresse buccale,
- 1 EI inattendu de sécheresse nasale

Conclusion

Depuis le début de la commercialisation d'ASPAVELI (pegcetacoplan) dans le cadre de l'accès précoce post-AMM (16 février 2022) et au cours de la période concernée (jusqu'au 16 octobre 2022), ASPAVELI (pegcetacoplan) a été prescrit dans l'indication concernée par l'autorisation d'accès précoce (uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dL) en conformité avec les critères d'éligibilité du PUT-RD.

Sur l'ensemble des 6 patients pour lesquels une demande d'accès précoce a été faite, tous répondaient aux critères d'éligibilité du PUT-RD.

Un total de 5 évènements indésirables non graves de tolérance a été détecté.

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

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

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 16/02/2022).

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 16/02/2022, la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie, dans laquelle la spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan) est indiquée en accès précoce, n'a pas été modifiée.

5.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Depuis la décision de la HAS en date du 16/02/2022, les comparateurs cliniquement pertinents n'ont pas été modifiés.

➔ 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'éculizumab 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 la spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.2.3 Traitements appropriés

Depuis la décision de la HAS en date du 16/02/2022, la prise en charge n'a pas été modifiée.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 16/02/2021, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

5.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

ASPAVELI (pegcetacoplan) a obtenu, dans une indication plus large que le périmètre de l'AAP (uniquement chez les patients ayant un taux d'hémoglobine < 10,5 g/dL), une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité ou de sa sécurité.

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

5.5.1 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'éculizumab qui s'administre par voie intraveineuse. Il reste une nouvelle modalité de prise en charge pour ces patients, susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge.

5.5.2 Données disponibles

Depuis la décision de la HAS en date du 16/02/2022, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

5.5.3 Plan de développement

Une étude de suivi à long terme de la tolérance dans l'indication hémoglobinurie paroxystique nocturne est en cours (APL2-307) avec une disponibilité des données prévue pour Q1 2026.

Par ailleurs, une étude de phase 2 pédiatrique PIONEER (APL2-209) chez les patients HPN âgés de 12 à 17 ans naïfs ou non de traitement, ouverte, non comparative, a démarré le recrutement des patients et les résultats sont prévus en 2024.

5.5.4 Conclusion

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan) dans l'indication concernée.

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
- ☒ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, ASPAVELI (pegcetacoplan) demeure présumé innovant.

6. 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 toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée chez les patients avec un taux d'Hb < 10,5 g/dl.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée.
- ➔ ASPAVELI (pegcetacoplan), dans l'indication considérée chez les patients avec un taux d'Hb < 10,5 g/dl, est toujours susceptible d'être innovant dans la mesure où il reste une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité 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.

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce d'ASPAVELI (pegcetacoplan) dans l'indication considérée.

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

7. Recommandation de la Commission

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

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de la demande de renouvellement complète : 30/11/2022 Date d'examen et d'adoption : 25/01/2023
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non

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)
Exploitant	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 1080 mg,, 25 janvier 2023

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