
Modèle de résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [ASPAVELI - pegcétacoplan]

Rapport n° 2 Période du 16/10/2022 au 03/07/2023

1- Introduction

Le 16/02/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament [ASPAVELI, pegcétacoplan, 1080mg/20ml solution pour perfusion sous cutanée] 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.]

Le 25/01/2023, l'autorisation d'accès précoce (AAP) octroyée le 16/02/2022 a été renouvelée dans les mêmes conditions.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) Européenne le 13/12/2021.

La publication au journal officiel de la république française (JORF), de l'inscription du médicament ASPAVELI sur les listes de remboursement le 24/05/2023 met fin à l'autorisation d'accès précoce.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

- Période de l'AAP (16/02/2022 au 03/07/2023)

Seize demandes d'accès précoce ont été effectuées dont dix pour la période 2, toutes ont été acceptées par Sobi.

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 ; ces 16 patients constituent la population incluse.

Aucun formulaire d'arrêt de traitement n'a été complété durant l'accès précoce.

Table 1 Disposition des patients

	Période 2 N=10	Total N=16
Population AAP demandée [n (%)]	10 (100)	16 (100)
Patients inclus [n (%)]	10 (100)	16 (100)
Population ayant arrêté le traitement [n (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)
Note : Inclus = Tous les patients acceptés car répondant aux critères d'éligibilité à l'AAP et pour lesquels un certificat de vaccination conforme a été rempli.		

Caractéristiques générales des patients

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 46,5 ans et en médiane de 39,3 ans, avec un minimum et un maximum de 21,1 et 83,4 ans, respectivement.

Le sexe ratio était de 1,7 parmi les patients inclus, avec 6 hommes et 10 femmes.

Le poids moyen était de 74,4 kg avec un minimum à 52 kg et un maximum à 95 kg.

L'IMC moyen était de 26,5 kg/m², l'IMC médian était de 24,3 kg/m² avec un minimum à 19,6 et un maximum à 38,7 kg/m².

Caractéristiques de la maladie

Diagnostic : L'ancienneté du diagnostic de l'HPN étaient de 4,4 ans en moyenne et 3,7 ans en médiane, avec un minimum à 0,7 ans et un maximum à 13,4 ans.

Antécédents clés : Tous les patients ont eu un clone HPN > 10% confirmé, et 2 patients (12,5%) avaient un antécédent de thrombose. Tous les patients avaient un taux d'hémoglobine <10,5 g/dL. Le taux d'hémoglobine moyen était de 8,0 g/dL, avec un minimum à 6,2 g/dL et un maximum à 9 g/dL. Sept patients ont eu d'autres antécédents (i.e. une thalassémie, un rhumatisme psoriasique, trois aplasies médullaires, une dyskinésie ancienne et une hémochromatose secondaire).

Traitements antérieurs : Onze patients ont été préalablement traités uniquement par SOLIRIS® (éculizumab), un patient a été traité uniquement par ULTOMIRIS® (ravulizumab) et quatre patients ont été traités successivement par SOLIRIS® (éculizumab) et ULTOMIRIS® (ravulizumab). La durée de traitement par SOLIRIS® était en moyenne de 42,9 mois et en médiane de 35,8 mois avec un minimum de 11,9 mois et un maximum de 158,3 mois (i.e. 13,2 ans). La durée de traitement par ULTOMIRIS® était en moyenne de 6,2 mois et en médiane de 6,2 mois avec un minimum de 6,2 mois et un maximum de 6,2 mois. Concernant les patients ayant reçu les deux traitements, la durée de traitement totale sous iC5 était en moyenne de 27,2 mois et en médiane de 20,2 mois avec un minimum de 6,0 mois et un maximum de 62,3 mois (i.e. 5,2 ans).

Comorbidités : Six patients (37,5%) présentaient des comorbidités (i.e. rhumatisme psoriasique, dyskinésie, cholécystectomie, HTA, hémochromatose secondaire, etc.).

Biologie avant mise sous traitement (datant de moins de 1 mois)

Les derniers examens biologiques (formule sanguine, LDH, bilirubine) étaient réalisés en moyenne dans les 12,9 derniers jours et 13,5 derniers jours en médiane, avec un minimum de 0 jour (i.e. le jour de la demande d'accès précoce) et un maximum de 34 jours.

Formule sanguine et hémolyse

Le taux de globules blancs était en moyenne de 4861,3 globules/mm³ et de 4200 globules/mm³ en médiane avec un minimum à 1700 et un maximum à 20000 globules/mm³.

Le taux de globules rouges était en moyenne et en médiane de 2,4 M/mm³ avec un minimum à 1,9 et un maximum à 3,3 M/mm³.

Les dix patients avaient un taux d'hémoglobine <10,5 g/dL.

Concernant l'haptoglobine, la moyenne et la médiane étaient de 0,1 g/L, le minimum était de 0 g/L et le maximum était de 0,2 g/L.

LDH : Les deux tiers des patients (68,8%) avaient un taux de LDH supérieur à 245 U/L. La moyenne était de 425,2 U/L, la médiane était de 362,5 U/L, le minimum de 221 U/L et le maximum de 1630 U/L.

Bilirubine libre : 62,5% des patients avaient un taux de bilirubine libre supérieur à 20 mmol/L. La moyenne était de 36,1 mmol/L, la médiane était de 28,4 mmol/L, le minimum de 8 mmol/L et le maximum de 109 mmol/L.

Traitements concomitants et/ou soin de support

Traitements en cours liés à l'HPN : Tous les patients avaient une antibioprophylaxie en cours : quatorze patients (87,5%) prenaient des beta lactamines et deux patients (12,5%) prenaient des macrolides.

Traitements de l'HPN : Treize patients (81,3%) 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 13,2 culots, en médiane de 12,0 culots, avec un minimum à 2 culots et un maximum à 25 culots. Deux patients ont pris des chélateurs du fer avec une fréquence de 15,5 par mois sur les 12 derniers mois.

Un patient prenait un anticoagulant. Quinze patients prenaient de l'acide folique et un patient prenait un traitement immunosuppresseur (i.e Neoral).

Méthode de contraception : Dix patients (62,5%) utilisaient une méthode de contraception efficace. Pour six patients, cette question était non-applicable.

Traitements concomitants : Dix patients (62,5%) prenaient un ou plusieurs autre(s) traitement(s) concomitant(s) :

- Fluoxetine (n=1)
- Bisoprolol fumarate (n=1)
- Phenoxymethylpenicillin benzathine (n=1)
- Valaciclovir (n=1)
- Esomeprazole (n=1)
- Furosemide (n=1)
- Secukinumab (n=1)
- Darbepoetin alfa (n=1)
- Potassium chloride (n=1)
- Spironolactone (n=1)
- Levothyroxine sodium (n=1)
- Folic acid (n=1)
- Ciclosporine (n=3)
- Desloratadine (n=1)
- Prazepam (n=1)
- Amoxicilline trihydrate (n=1)
- Lercanidipine hydrochloride (n=1)
- Acide folique (n=1)

Critères d'éligibilité, de non-éligibilité et engagement du prescripteurs : Tous les patients respectaient les critères d'éligibilité et de non-éligibilité. Les critères d'engagement du prescripteur étaient respectés.

Caractéristiques des prescripteurs

Dix prescripteurs, listés ci-dessous, ont inclus les 16 patients décrit dans ce rapport.

Table 1 Caractéristiques des prescripteurs

Ville	SPECIALITE
BORDEAUX – Hôpital Pellegrin	Hématologie
LILLE - CHRU de Lille	Hématologie
MONTPELLIER – Saint Eloi	Hématologie
NANTES - CHU de Nantes	Hématologie
NICE – CHU de Nice	Hématologie
PARIS - Hôpital Saint Louis	Hématologie
PARIS – Saint Antoine	Hématologie
POITIERS - CHU	Hématologie
RENNES – Hôpital Pontchaillou	Hématologie
STRASBOURG – ICANS	Hématologie

Pour les données d'utilisation du médicament, d'efficacité et de qualité de vie, le dénominateur à utiliser pour le calcul des pourcentages est le nombre de patients exposés au médicament concerné par l'accès précoce.

b. Conditions d'utilisation du médicament

NA. Ces données ne sont pas collectées dans les fiches de suivi médical et de collecte de données.

c. Données d'efficacité

NA. Aucune donnée d'efficacité n'est collectée dans les fiches de suivi médical et de collecte de données

d. Données de qualité de vie

NA. Aucune donnée de qualité de vie n'est collectée dans les fiches de suivi médical et de collecte de données.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Données cumulées

Informations générales

- Nombre total de cas, nombre total de cas graves ainsi que le nombre total de cas d'évolution fatale

Nombre total de cas	Nombre total de cas graves	Nombre total de cas d'évolution fatale
6 cas avec effets indésirables ; 1 cas avec événement indésirable	4	0

- Tableau indiquant pour chaque effet indésirable (PT), le nombre d'effets indésirables présentés par système organe

		Nombre d'effet indésirables Graves		Nombre d'effet indésirables Non graves		Nombre total d'effet indésirables	
		Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu
SOC	PT						
Blood and lymphatic system disorders	Bone marrow failure	1	0	0	0	1	0
	Breakthrough haemolysis	1	0	0	0	1	0
	Coagulopathy	0	0	1	0	1	0
	Haemolysis	1	0	0	0	1	0
Cardiac disorders	Palpitations	0	0	1	0	1	0
Eye disorders	Dry eye	1	0	0	0	1	0
	Photophobia	0	0	1	0	1	0
Gastrointestinal disorders	Abdominal distension	0	0	1	0	1	0
	Diarrhoea	0	0	0	1	0	1
	Dry mouth	0	0	1	0	1	0
	Nausea	0	0	1	0	1	0
General disorders and administration site conditions	Fatigue	0	0	1	0	1	0
	Influenza like illness	0	0	1	0	1	0
	Injection site erythema	0	0	0	1	0	1
	Injection site pain	0	0	0	1	0	1
	Injection site pruritus	0	0	0	1	0	1
	Injection site reaction	0	0	0	1	0	1
	Injection site swelling	0	0	0	1	0	1
Infections and infestations	Swelling	0	0	1	0	1	0
	Ear, nose and throat infection	0	0	1	0	1	0
Injury, poisoning and procedural complications	Nasopharyngitis	0	0	1	0	1	0
	Off label use	0	0	1	0	1	0

Investigations	Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	1	0	1	0
	Haemoglobin decreased	0	0	1	0	1	0
	Reticulocyte count increased	0	0	1	0	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle contracture	0	0	1	0	1	0
Nervous system disorders	Headache	0	0	1	0	1	0
	Paraesthesia	0	0	1	0	1	0
Psychiatric disorders	Bruxism	0	0	1	0	1	0
	Stress	0	0	1	0	1	0
Renal and urinary disorders	End stage renal disease	1	0	0	0	1	0
	Haemoglobinuria	1	0	0	0	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasal dryness	1	0	0	0	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin depigmentation	0	0	1	0	1	0
TOTAL		7	0	21	6	28	6

- Analyse des effet(s) indésirable(s) ayant conduit à une modification du traitement/arrêt du traitement/ interruption du traitement. Décrire les EI ayant conduit à un arrêt définitif des traitements

Un cas de pharmacovigilance a été rapporté (2022FR09798 / 2022PV169) et a conduit à une augmentation des doses du pegcetacoplan de la patiente à 3 fois / semaine. L'augmentation de cette dose fait suite à 3 évènements d'hémolyses depuis l'initiation du traitement (indiqué comme non relié par le médecin) ainsi qu'au poids élevé de la patiente qui a laissé penser au médecin qu'elle pourrait bénéficier de doses supérieures au long cours.

- Données facultatives pouvant être fournies : nombre de patients ayant présenté au moins un EI grave, un EI d'évolution fatale.

Se rapporter aux annexes 1 et 2 du rapport et au tableau ci-dessus

Situations particulières avec ou sans EI

Un cas de pharmacovigilance a été rapporté (2022FR09798 / 2022PV169) avec une posologie hors AMM. En effet le médecin a décidé d'augmenter la dose du pegcetacoplan de la patiente à 3 fois / semaine. L'augmentation de cette dose fait suite à 3 évènements d'hémolyses depuis l'initiation du traitement ainsi qu'au poids élevé de la patiente qui a laissé penser au médecin qu'elle pourrait bénéficier de doses supérieures au long cours.

3- Conclusion

Seize patients ont été inclus dans l'accès précoce au 24/05/23. Tous les patients répondaient aux critères d'éligibilité de l'AAP et avaient un certificat de vaccination conforme (population incluse). Aucun formulaire d'arrêt de traitement n'a été complété à ce jour. Aucun effet indésirable n'a entraîné l'arrêt du traitement et n'a été considéré grave.