



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 décembre 2023

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. DANICOPAN - Examen - Pré-AMM - Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à DANICOPAN avec le Docteur Michonneau.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Michonneau en situation de conflit d'intérêts.

(M. le Pr David Michonneau rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Michonneau. Merci de vous joindre à nous pour l'évaluation de DANICOPAN qui va nous être présenté par notre chef de projet. Nous aurons ensuite la contribution d'une association de patients, HPN France – Aplasie médullaire. Nous vous passerons ensuite la parole, Monsieur Michonneau, et nous aurons ensuite deux experts internes, Sylvie Chevret et Etienne Langliné. Cela fait beaucoup de monde. Merci à tous d'être synthétiques.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, la commission va évaluer la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité DANICOPAN, sous forme de comprimés de 50 milligrammes et de 100 milligrammes. Il s'agit d'un inhibiteur proximal de la voie du complément, le premier à cibler de facteur D.

L'indication de la balance bénéfice/risque retenue par l'ANSM est la suivante. DANICOPAN est indiqué en association au ravulizumab ou à l'eculizumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, anémiques, avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 9,5 grammes par décilitre, après un traitement par ravulizumab ou eculizumab pendant au moins 6 mois.

Cette spécialité n'a pas fait l'objet d'une ATU ou d'un accès compassionnel préalable.

Selon le PNDS de 2023, dans l'indication de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, la prise en charge comprend des traitements spécifiques qui peuvent être administrés en association avec des traitements non spécifiques tels que des transfusions sanguines ou dans certains cas des anticoagulants. En première ligne, les patients reçoivent des inhibiteurs du complément C5, en première intention SOLIRIS, une perfusion intraveineuse administrée toutes les deux semaines. Elle est indiquée en première intention chez les patients adultes ou enfants.

Il y a également ULTOMIRIS, une perfusion intraveineuse administrée toutes les 8 semaines, indiquée, comme SOLIRIS, en première intention chez les patients naïfs d'inhibiteur du complément, soit en relais de SOLIRIS pour les patients stables depuis au moins 6 mois sous ce traitement. Si l'anémie persiste après un traitement par inhibiteur du complément C5, en deuxième ligne, un traitement par ASPAVELI, une perfusion sous-cutanée administrée 2 fois par semaine, est préconisée.

Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est réservée à certains patients avec les formes les plus sévères.

Ce schéma reprend l'ensemble de la voie du complément en montrant les différentes cibles thérapeutiques et montre bien que le DANICOPAN et le pegcetacoplan sont donc des inhibiteurs proximaux de la voie du complément. Nous pouvons voir également que l'eculizumab et le ravulizumab ont une action plutôt en aval.

Pour rappel, les traitements précédemment cités ont été examinés par la CT. En 2017, SOLIRIS a obtenu une ASMR de niveau II dans la stratégie thérapeutique. En 2020, la CT a octroyé à ULTOMIRIS une ASMR de niveau IV par rapport à SOLIRIS. En 2022, la CT a octroyé à ASPAVELI une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique.

La présente évaluation repose principalement sur l'étude ALPHA. Il s'agit d'une étude de phase 3 randomisée 2 : 1 qui a étudié DANICOPAN comparativement au placebo en association à un inhibiteur du complément C5. Cette étude a été menée chez 73 patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 9,5 grammes par décilitre, un nombre de réticulocytes supérieur ou égal à 120 milliards de cellules par litre après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur du complément C5 avec ou sans antécédent de transfusion.

Lors de l'analyse intermédiaire préspecifiée au protocole, les résultats sur le critère de jugement principal, qui était la variation du taux d'hémoglobine à la semaine 12 par rapport à l'inclusion, démontraient un gain statistiquement significatif de 2,44 grammes par décilitre en faveur de DANICOPAN.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires, avec un contrôle du risque alpha, étaient également statistiquement significatifs. La proportion de patients avec une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 2 grammes par décilitre à la semaine 12 sans transfusion était plus importante de 46,9 % dans le groupe DANICOPAN par rapport au placebo. La proportion de patients n'ayant reçu aucune transfusion de globules rouges jusqu'à la semaine 12 était plus importante de 41,7 % dans le groupe DANICOPAN par rapport au placebo.

Concernant le critère de jugement secondaire, le score FACIT-Fatigue à la semaine 12 était augmenté de 6,12 points sur une échelle de 52 points dans le groupe DANICOPAN comparativement au placebo. Les données de qualité de vie étaient exploratoires. Concernant les données de tolérance, dans l'étude ALPHA, selon les données de l'analyse intermédiaire 3 non préspecifiée au protocole, à la douzième semaine de traitement, le pourcentage d'effet indésirable a été de 75,4 % dans le groupe DANICOPAN versus 62,1 % dans le groupe placebo.

Le profil de tolérance était associé à des céphalées, des nausées, des diarrhées et de l'arthralgie. Les taux d'effets indésirables graves étaient de 5,3 % versus 6,9 %. Les taux d'anomalie hépatique étaient de 14 % versus 10,3 %. Deux cas d'hémolyse ont été rapportés seulement sous DANICOPAN et aucun cas de thrombose n'a été rapporté sur la durée de l'étude.

Sur l'ensemble de l'étude chez 84 patients exposés au DANICOPAN, 14 cas d'hémolyse ont été rapportés et 1 cas de thrombose a été identifié.

En ce qui concerne le plan de développement, il repose principalement sur l'étude ALPHA. Concernant le PUT-RD, les critères d'éligibilité et les contre-indications sont conformes à l'indication retenue. Les variables d'efficacité retenues sont le besoin transfusionnel, le taux d'hémoglobine, les crises hémolytiques et le résultat déclaré par le patient, le score FACIT-Fatigue.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur David Michonneau, du Professeur Étienne Lengliné et du Professeur Sylvie Chevret. Nous avons également reçu une contribution de l'association de patients HPN France - Aplasie Médullaire.

Je laisse la parole au Professeur Michonneau.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, nous allons d'abord écouter l'association. Je pense que c'est Fatiha qui présente.

Mme BARKA, membre de la CT.- Tout à fait. Il s'agit de la contribution de l'association HPN France – Aplasie médullaire, qui est une association non agréée qui recense 300 membres adhérents ou donateurs avec une forte communauté en ce qui concerne les réseaux sociaux. Ils ont diffusé une enquête avec 31 répondants qui concerne les patients questionnés.

Concernant le fardeau de la maladie, les quatre plus grandes difficultés du vécu sont la fatigue physique, intellectuelle, l'impact sur la vie professionnelle et la vie quotidienne et l'impact psychologique. Concernant les thérapeutiques actuellement disponibles, ils indiquent que ces dernières ne couvrent pas tous les besoins parce qu'elles manquent d'efficacité pour certains patients. Elles sont lentes et installent sur une longue durée le patient dans une situation de malade, avec un impact moral et psychologique. Elles créent pour certains des contraintes importantes sur la vie quotidienne par le fait d'avoir des déplacements fréquents à l'hôpital. Ils évoquent également des effets secondaires en ce qui concerne les traitements.

Concernant le médicament évalué, ils indiquent que ce dernier répond à certaines attentes des patients en comblant un besoin supplémentaire en matière de gestion des symptômes de l'hémolyse extravasculaire. Cette combinaison représente une avancée majeure dans les traitements de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne car elle permet de traiter simultanément les symptômes de l'hémolyse extravasculaire. Ils ajoutent que les résultats prometteurs des essais cliniques, notamment en ce qui concerne les taux d'hémoglobine et l'indépendance vis-à-vis des transfusions sanguines, sont de nature à apporter un soutien précieux à de nombreux patients.

Enfin, le mode d'administration par voie orale se révèle être moins contraignant, même s'ils insistent sur le fait que suite à une expérience issue d'un autre traitement administré à domicile, cette dernière montre qu'il est parfois difficile pour certains patients de moins bénéficier des conseils et du soutien du personnel soignant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Monsieur Michonneau, c'est à vous.

M. le Pr MICHONNEAU.- Merci beaucoup. Pour resituer le contexte, vous l'avez déjà introduit, mais l'HPN est une pathologie qui est acquise des cellules souches hématopoïétiques qui est liée à une mutation du gène PIG-A. Cette mutation entraîne la perte de l'expression à la

surface des globules rouges et d'autres cellules sanguines de molécules qui permettent de protéger de l'activation du complément, principalement CD55 et CD59.

Les patients qui ont une mutation acquise de PIG-A produisent un clone, dont la taille peut être très variable d'un patient à l'autre, déficitaire pour cette ancre GPI et pour ces protéines de surface qui protègent de l'activation du complément. La conséquence de cela, c'est que cette mutation va entraîner une susceptibilité des cellules sanguines, notamment des globules rouges à l'hémolyse. Cette hémolyse est essentiellement intravasculaire au moment du diagnostic initial, liée à la formation du complexe d'attaque membranaire du complément qui va entraîner l'hémolyse des globules rouges dans les vaisseaux.

De là, sont arrivés les anti-C5, notamment l'eculizumab et le ravulizumab qui ont permis de réduire l'hémolyse et d'améliorer considérablement la qualité de vie de ces patients d'une part, et également de réduire les complications associées à l'HPN, qui sont principalement les crises hémolytiques graves, les thromboses et parfois une insuffisance rénale du fait d'hémolyse chronique chez les patients qui en plus ont besoin de transfusions régulières.

La problématique des anti-C5 est qu'on a environ 30 % à 40 % des patients qui sont partiellement répondeurs ou non répondeurs et qui nécessitent malgré tout des transfusions. Il y a donc un vrai besoin médical pour améliorer la prise en charge de ces patients.

De là est arrivée l'idée d'avoir des inhibiteurs proximaux du complément, donc plus en amont dans la voie du complément. Ce qui est apparu avec les anti-C5 et qui n'était pas connu avant l'arrivée de ce traitement, c'est que l'hémolyse n'est plus uniquement intravasculaire, mais également intratissulaire puisque le fait de bloquer C5 va entraîner l'apparition d'une opsonisation par les molécules du complément, notamment la C3, et cette opsonisation de surface fait que l'hémolyse devient intratissulaire par phagocytose.

On a donc un deuxième mécanisme d'hémolyse qui s'associe au mécanisme initial qui apparaît chez les patients sous anti-C5 et qui explique probablement la résistance ou l'échec du traitement. Il y a donc un vrai intérêt à bloquer de façon plus proximale la voie du complément pour bloquer également ce mécanisme d'opsonisation et éviter l'hémolyse intratissulaire.

C'est le principe des traitements qui sont en train de sortir. On a le pegcetacoplan dont vous avez parlé, qui a déjà obtenu l'AMM en deuxième ligne chez les patients qui sont en échec. L'AMM concerne les patients qui ont déjà reçu au moins 3 mois de traitement par anti-C5. Ici, on parle d'un deuxième inhibiteur proximal du complément qui a un mode d'action légèrement différent, mais qui va inhiber également la voie du complément et qui va bloquer l'hémolyse intratissulaire.

Il y a un vrai besoin pour les patients qui sont atteints d'HPN, et cela concerne au moins 200 à 300 patients qui résistent aux traitements par anti-C5. Il y a une population non négligeable de patients qui ont besoin d'un deuxième traitement parce que les anti-C5 ne vont pas être suffisants.

Le DANICOPAN est un inhibiteur plus proximal, il est très en amont. Il inhibe le facteur D. C'est le seul médicament, à ma connaissance, qui ait ce mode d'action même si on sait qu'il y a d'autres inhibiteurs qui sont en cours de développement et qui n'ont pas forcément été

évalués dans cette commission pour le moment, qui fonctionnent également par une inhibition plus proximale. Nous n'allons pas en parler aujourd'hui.

La problématique qui a émergé, et je crois que c'est important de l'avoir en tête quand on parle de ces nouveaux inhibiteurs, c'est que le blocage de l'hémolyse devient double. C'est l'hémolyse intravasculaire et intratissulaire qui est bloquée, on a donc une inhibition très forte de l'hémolyse, ce qui favorise l'expansion du clone HPN. C'est quelque chose qui est apparu sous ces traitements et qui n'était pas forcément attendu initialement.

Cela veut dire concrètement que chez un patient qui avait un pourcentage de clone au moment du diagnostic avant la mise en place de ces traitements, on voit généralement une expansion du clone déficitaire, puisqu'il est protégé de l'hémolyse, et il va représenter une proportion plus importante de cellules chez les patients sous inhibiteur du complément, notamment sous inhibiteurs proximaux.

C'est important d'avoir cela en tête parce que c'est probablement ce qui explique les cas d'hémolyse grave qui ont été observés sous pegcetacoplan, puisque dans l'étude pegcetacoplan, on avait des patients qui, soit dans un contexte infectieux soit sur un arrêt du traitement, ont présenté des crises hémolytiques très sévères, puisqu'on a un clone HPN qui représente une proportion beaucoup plus importante de cellules, donc l'hémolyse va être également beaucoup plus importante lorsqu'elle va survenir. Cela peut être à l'occasion d'un épisode infectieux, d'une vaccination, ou tout ce qui peut entraîner une suractivation du complément et dépasser les capacités d'inhibition du médicament. Cela peut être observé également si le patient devient non observant.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée, je pense que c'est assez clair. Chez les patients qui ont un échec du traitement par anti-C5, on est obligé de faire des transfusions très régulières. Ce sont des patients qui sont également exposés à des crises hémolytiques très importantes, éventuellement à des thromboses. En dehors d'une inhibition proximale du complément, on n'a pas d'autre alternative thérapeutique. Les deux autres traitements sont le support transfusionnel, mais qui ne pare pas aux complications de l'hémolyse et qui est source d'inconfort pour les patients, et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui est associée à des complications sévères propres à la transplantation, qui n'en font pas un traitement alternatif, en tout cas un comparateur adéquat.

Chez ces patients qui sont en échec, il est difficile de retarder la mise en œuvre d'un deuxième traitement pour optimiser le blocage de l'hémolyse, réduire les besoins transfusionnels et éviter notamment des complications liées à l'hémolyse. C'est un médicament qui est relativement innovant. Je dirais que dans l'étude par elle-même, cela a déjà été brièvement présenté, les critères d'inclusions dans l'étude étaient pertinents et relativement classiques. C'était des patients adultes atteints d'HPN et traités depuis au moins 6 mois par un inhibiteur de C5, qui avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 9,5. Ce sont des choses assez classiques. Ce sont généralement des patients qui ont soit des symptômes liés à l'anémie, soit des besoins transfusionnels réguliers.

Le schéma d'étude, c'est 12 semaines de traitement en double aveugle, soit dans le bras DANICOPAN soit dans le bras PLACEBO, puis on avait 12 semaines durant lesquelles les

patients des bras placebo recevaient du DANICOPAN, suivies d'une période d'extension pour le suivi des patients.

Le critère de jugement principal a été atteint, les critères de jugements secondaires également. On observe une amélioration du taux d'hémoglobine, une réduction des besoins transfusionnels. Pour les patients, c'est une très bonne chose, et c'était l'objectif de ce traitement. C'était de réduire ces complications liées à la persistance de l'hémolyse.

En termes de tolérance, c'est un traitement qui est administré par voie orale en combinaison avec les anti-C5. C'est une particularité de cette étude. On a des patients qui sont en échec ou en mauvaise réponse d'un premier traitement et on maintient ce traitement en association au DANICOPAN, ce qui n'est pas le cas du pegcetacoplan qui est administré par voie sous-cutanée en deuxième ligne, mais en monothérapie. Avec le DANICOPAN, la tolérance était bonne, en dehors d'anomalies du bilan hépatique sur lesquelles il faudra être vigilant si ce médicament peut être accessible de façon précoce, puisqu'on a une incidence relativement importante de perturbations du bilan hépatique, même si cela n'a pas été associé à des effets indésirables sévères.

Il y a toujours une vigilance à avoir sur les complications infectieuses du fait du blocage du complément, et normalement, ces médicaments sont associés à une prophylaxie antibiotique et surtout à une vaccination antiméningococcique, antipneumococcique, et anti-Haemophilus puisqu'on a une augmentation théorique du risque d'infection à germe encapsulé après blocage du complément. Il n'y a pas eu de complications infectieuses, de mémoire, dans l'étude ALPHA.

Le dernier élément sur lequel il faut être vigilant, c'est ce que j'expliquais juste avant, c'est l'augmentation de la taille du clone HPN sous inhibiteurs proximaux du complément. On sait, dans l'étude sur le pegcetacoplan, que cette augmentation peut être très importante, avec des patients qui avaient un clone HPN qui pouvait représenter pratiquement 100 % des cellules circulantes. Cela a été associé, dans l'étude pegcetacoplan, avec certains cas de crise hémolytique grave.

Dans l'étude DANICOPAN, on a des patients qui ont également présenté des hémolyses après exposition au DANICOPAN. Je n'ai pas vu dans le dossier fourni par le laboratoire si on avait des données sur l'expansion du clone HPN, mais cela a été publié dans une étude d'Haematologica en 2021 avec ce médicament où, sur une petite série, on décrivait déjà une augmentation significative de la taille du clone HPN sous DANICOPAN de façon comparable à ce qu'on peut observer avec le pegcetacoplan.

On peut s'attendre avec ce traitement, en tout cas sur le plan théorique, à ce qu'il y ait un risque de crise hémolytique sévère si le patient présente un épisode infectieux qui va entraîner une suractivation du complément et dépasser les capacités de blocage du traitement ou si le patient arrête le traitement. C'était un des points que j'avais notés dans ma conclusion.

Je pense que c'est un médicament qui est innovant par son mode d'administration oral, d'abord, qui est intéressant pour les patients par son mode d'action, puisque c'est un anti-D. En termes de qualité de vie pour les patients ou en termes économiques, on peut se poser la question de l'intérêt de l'avoir en combinaison avec un traitement qui n'était pas forcément

efficace, qui est l'anti-C5, puisque cela oblige le patient à continuer malgré tout les injections toutes les deux semaines ou tous les deux mois, selon qu'il est sous eculizumab ou ravulizumab, donc le gain en termes de qualité de vie ou de contraintes au quotidien n'est pas si évident.

Pour terminer, je pense qu'il faut être vigilant sur ce risque de crise hémolytique et qu'il y ait une surveillance particulière au cours de l'accès précoce pour s'assurer qu'il n'y a pas de crises hémolytiques fréquentes avec ce traitement.

Je crois que j'ai à peu près fait le tour de ce que j'avais noté dans mon rapport. C'est un médicament intéressant, mais nous avons déjà un traitement positionné en deuxième ligne, le pegcetacoplan. Sur le DANICOPAN, on n'a pas de données comparatives avec le pegcetacoplan donc on ne peut pas dire s'il est plus ou moins efficace, mieux ou moins bien toléré. Ce sera un médicament qui sera administré en combinaison avec un anti-C5, qui a l'avantage d'être par voie orale, mais qui ne permet pas complètement de libérer le patient des contraintes hospitalières ou d'injections à domicile qui sont nécessaires avec les anti-C5.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup. Étienne Lengliné ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Je vais aller assez vite puisque David a quasiment tout dit et qu'en plus, il y a un marteau piqueur à côté de mon bureau, donc j'espère que vous m'entendez. Je vais me concentrer sur les critères d'accès précoce. Le critère de maladie grave et rare est clairement présent. C'est une maladie assez invalidante, surtout quand les anti-C5 ne sont pas suffisamment efficaces puisque l'anémie a un fort impact sur la qualité de vie des malades. Je trouve que le premier critère est donc résolu.

Le deuxième critère, c'est le fait qu'il n'y ait pas de traitement approprié, et c'est là que l'on peut discuter puisque comme cela a été rappelé, on a vu le pegcetacoplan qui a eu une AMM en décembre 2021, qui a été évalué par la CT en février 2022, avec un SMR important et une ASMR III, qui a eu d'abord une autorisation d'accès précoce et qui est maintenant inscrit et qui est sur la liste en sus depuis mai 2023. Il est totalement disponible dans une population qui est la même que celle qui est revendiquée pour le DANICOPAN.

Les données que nous avons, c'était l'étude de phase 3 PEGASUS, une étude globalement assez similaire, sur ses critères d'inclusion, sur son critère de jugement et sur la quantité d'effet, à l'étude que nous voyons aujourd'hui. Il n'est pas simple pour moi de dire qu'aujourd'hui, dans cette population, il y a une absence de traitement approprié compte tenu de l'existence d'ASPAVELI.

Le laboratoire met en avant qu'il y a possiblement un profil de tolérance qui est différent, mais d'une part, nous n'avons pas de comparaison directe entre les deux produits et d'autre part, il est quand même assez difficile de faire des comparaisons des deux essais qui sont des essais sur de faibles effectifs, sur une faible durée de suivi.

Enfin, les épisodes d'hémolyse, qui sont le principal effet secondaire que l'on redoute, sont liés au fait qu'il y ait une inhibition proximale, comme l'a dit David, avec une expansion du pourcentage de globules rouges HPN, et donc au vu du mécanisme d'action, probablement

que le risque d'hémolyse va aussi être observé avec DANICOPAN. Il y a d'ailleurs des épisodes hémolytiques sous DANICOPAN.

Je pense qu'on ne peut pas vraiment considérer qu'il y a une amélioration du parcours puisque c'est une association. Je pense que c'est intéressant que ce produit soit par voie per os, mais il faut continuer à avoir son eculizumab toutes les deux semaines en hôpital de jour par voie intraveineuse ou son ravulizumab toutes les huit semaines, avec quasiment une demi-journée d'hôpital de jour toutes les huit semaines, versus l'ASPAVELI qui est sous-cutané, toutes les deux semaines, à domicile. Je pense que c'est vraiment le point le plus central.

Sur la présomption d'innovation, il y a un bénéfice dans une étude qui avait des critères de jugement appropriés versus le traitement standard au moment de l'étude qui était la poursuite de l'anti-C5. Même si on peut toujours se poser des questions sur l'optimisation de l'anti-C5 qui ont été posées également pour ASPAVELI, puisqu'on ne sait pas vraiment s'ils sont bien bloqués, en tout cas, je n'ai pas trouvé de CH50 à l'entrée dans l'étude.

Concernant le fait que la mise en œuvre du traitement ne peut être différée, c'est un critère qui est dépendant des autres critères.

À mon avis, le débat repose essentiellement sur l'absence de traitement approprié. Il me semble que l'on ne peut pas considérer qu'il n'y ait pas de traitement approprié puisqu'aujourd'hui, ASPAVELI est disponible pour les mêmes patients au même stade de la maladie, avec des données qui sont assez proches.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Chevret ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller vite. Je voulais juste demander aux experts s'il y avait des différences sur les deux anti-C5, puisque manifestement il pouvait y avoir une hétérogénéité de distribution de l'inhibiteur du complément utilisé selon les malades. Je n'ai pas trouvé leur distribution dans les deux bras de randomisation. C'est une question pour les experts.

Rapidement, sur un plan méthodologique, j'ai vu deux points qui m'avaient été soulevés. Le premier est sur les analyses intermédiaires. Vous ne l'avez peut-être pas compris, mais l'analyse qui a été présentée, c'est l'analyse intermédiaire planifiée dans le protocole qui a été réalisée non pas sur 73, mais sur 63 malades qui avaient été inclus en juin 2022 et qui en plus disposaient d'un suivi à S12, c'est-à-dire d'une mesure du critère de jugement. Cela a donc effectivement conduit à la démonstration d'un bénéfice du DANICOPAN. Le DSMB, qui s'est réuni manifestement à l'automne 2022, a demandé à ce que tous les malades du bras placebo soient switchés vers le bras actif.

Ce qui m'avait un peu étonnée, c'était le fait qu'en définitive, on n'a pas vu tellement de répercussions sur les inclus puisqu'il est écrit dans le rapport que cela n'a concerné que 3 malades. Je pense que c'est lié au rythme d'inclusion qui était quand même assez rapide et au fait que comme les analyses ont nécessité un suivi de 12 semaines et comme ils avaient déjà 73 inclus, le temps de prendre la décision d'arrêt, ils avaient inclus quasiment tous les malades.

Il y a eu deux autres analyses qui ont été faites depuis. Ils les ont appelées « analyses intermédiaires 2 et 3 ». Elles n'étaient pas planifiées, mais pour moi c'est une actualisation des données sur les mêmes 63 malades pour l'AI2. Pour l'AI3, c'était sur l'ensemble des inclus, mais cette fois-ci sur les 86 inclus dont 83 avec S12. Je pense qu'ils n'ont pas parlé d'analyse finale parce qu'ils attendent d'avoir le S12 sur les 86 inclus. Pour moi, il n'y a pas de problème sur le choix de présentation de l'analyse intermédiaire numéro 1.

La deuxième diapositive, c'est le deuxième point méthodologique qui a été soulevé, concernant le bénéfice sur la qualité de vie. Il est significatif, mais est-il pertinent cliniquement ? Là, je dois avouer que d'une part, la variation qui est observée est diminuée par rapport à celle qui était attendue dans le protocole, puisqu'ils attendaient une variation cliniquement pertinente de 9 points alors qu'on s'aperçoit que c'est 8 points versus 2, donc il y a une différence de 6 points qui quantifie l'effet du DANICOPAN sur ce critère de fatigue.

Le laboratoire a fourni des éléments complémentaires, avec une publication qui est une étude financée et réalisée à la fois dans son schéma, dans son écriture et dans son analyse par ALEXION, qui rapporte une différence cliniquement importante de 5 points. Cependant, je pense qu'elle utilise une méthode qui est basée sur la variabilité, mais qui ignore complètement ce que l'on appelle les méthodes basées sur un critère externe, qui consiste à définir l'importance de la variation par rapport à ce qu'on attend, une variation d'un critère clinique et donc une pertinence pour les malades.

Quand on utilise des méthodes de ce type-là, les valeurs de différence pertinente sont plutôt de l'ordre de 10 que de 5.

Je crois que j'ai dit tout ce que je voulais dire, même si on s'éloigne un peu de l'aspect proprement dit de l'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup à tous les trois. J'ai une toute petite question pour Monsieur Michonneau. Vous avez insisté sur la prévention anti-infectieuse, mais finalement, c'est la même, qu'il y ait DANICOPAN ou pas, parce qu'elle est surtout basée sur l'inhibition de C5. Non ?

M. le Pr MICHONNEAU.- Oui, tout à fait. Je l'ai rappelé parce qu'il faut le garder en tête pour tous les anti-compléments, mais ce sont des patients qui, en principe, ont déjà reçu ces vaccinations au moment de l'initiation des traitements anti-C5.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est cela. Merci.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Sylvie avait une question sur l'éventuelle différence entre les patients sous ravulizumab et les patients sous eculizumab. Je ne sais pas si tu veux répondre, David, mais à mon sens, c'est pareil.

M. le Pr MICHONNEAU.- C'est pareil. Dans l'étude sur ravulizumab et eculizumab, il n'y avait pas de différence sur ces traitements. L'efficacité du blocage est la même, le taux de réponse est le même. Il n'y a pas plus d'effets secondaires non plus. La différence, c'est vraiment le rythme d'administration. Le prix, au final, est aussi différent donc le fait de diminuer les injections est compensé par une augmentation du prix de la molécule.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, mais nous ne parlons jamais de prix à la CT.

M. le Pr MICHONNEAU.- Je n'en parle pas. En tout cas, d'un point de vue purement médical, il n'y a pas de différence, à mon sens, entre ces deux molécules qui ont le même profil de tolérance et le même profil d'efficacité.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- On avait une étude de non-infériorité. Il y avait eu l'effort d'une étude de non-infériorité qui était bien faite.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais une question théorique un peu naïve. J'ai entendu que l'inhibition du complément assez haut dans la cascade entraînait une majoration de la clonalité HPN. Je voulais savoir si cela pouvait à long terme influencer sur le risque de myélodysplasie ou autre risque clonal malin.

M. le Pr MICHONNEAU.- C'est une bonne question. Il faut faire attention parce qu'on parle de clonalité pour des raisons différentes. Là, je parle du clone HPN. Il n'y a aucun sous-entendu sur le fait qu'il y ait de l'hématopoïèse clonale associée. Je parle juste du clone déficitaire pour l'ancre GPI, susceptible d'induire une hémolyse.

Ceci dit, sur le principe, cela reste une question très bonne et très pertinente. On n'a pas de données pour l'instant qui montrent une augmentation de l'expansion de l'hématopoïèse clonale ou des vraies mutations qui peuvent être associées à l'apparition de myélodysplasie ou de LAM avec ces inhibiteurs du complément, mais cela reste des molécules relativement récentes et le délai d'apparition de ces complications est aussi relativement tardif et se voit sur le long terme.

Cela reste donc des choses qui sont importantes sur le plan médical, mais pour l'instant, nous n'avons aucune donnée qui montre une augmentation du risque d'hématopoïèse clonale sous inhibiteur du complément.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, Monsieur Michonneau, pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(M. le Pr David Michonneau quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions complémentaires ? S'il n'y a pas de commentaires, je vous propose de voter globalement sur cet AP. Le Bureau n'était pas favorable du fait du traitement approprié, comme l'ont rappelé les différents intervenants.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Ne vaut-il pas mieux voter sur les quatre critères tout de suite ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je n'aime pas bien faire cela parce que cela veut dire que d'emblée on a préempté le vote et cela ne me plaît pas trop.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- De toute façon, nous allons être obligés de détailler les critères.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais nous allons faire un premier tour entre « oui » et « non ». Sinon, il y a une inégalité de traitement basée sur un a priori, et je n'aime pas bien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous avez voté à l'unanimité contre l'autorisation d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous gagnons du temps quand c'est « oui ». Quand c'est « non », nous perdons du temps, je suis d'accord.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il me semble quand même que nous discutons tout cela avant. Nous discutons chaque question et ensuite nous délibérons donc je ne vois pas en quoi le fait que nous ayons déjà discuté et que nous sachions très bien qu'un des critères ne sera pas pris peut gêner.

M. le Pr COCHAT, Président.- La discussion n'a pas impliqué tous les membres, Michel. Elle n'a impliqué que quelques membres qui se sont exprimés.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne vois pas où cela peut bloquer, mais ok.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous en reparlerons. Je suis ouvert à tout, mais je pensais être plus juste. Nous reprenons le vote avec les quatre critères qui sont affichés.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour le premier critère, j'ai 22 voix favorables. Pour le deuxième critère, j'ai 22 voix défavorables. Pour le troisième critère, j'ai 19 voix favorables et 3 voix défavorables. Pour le quatrième critère, j'ai 1 voix favorable et 21 voix défavorables.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous discutons avec Thierno et le chef de projet sur le fait que ce n'est pas totalement cohérent — et j'en fais partie — d'avoir considéré qu'il y avait un traitement approprié et que malgré tout le médicament est présumé innovant.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Cela veut dire que tous les critères sont interdépendants.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. Je considérais qu'il était innovant par rapport à ASPAVELI, par son mode d'action et par rapport aux données dont nous disposons, mais c'est vrai que ce n'est pas complètement cohérent non plus.

M. DIATTA, pour la HAS.- Le mode d'action n'intervient plus dans la définition de la présomption d'innovation.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Il est innovant par rapport à la prise en charge qui était le standard de traitement au moment de l'étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Sinon, cela veut dire que dès lors qu'il y a un traitement approprié, qui était aussi un autre médicament innovant, cela fait tomber tous les autres critères.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Je pense que nous pouvons garder ce vote.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Déjà que le quatrième est dépendant du deuxième et du troisième.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela relance le débat.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il n'y avait pas un développement concomitant au départ ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Si, c'était concomitant. Sinon, le bras comparateur de l'étude aurait été du pegcetacoplan. C'est compliqué.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est juste la précision de la présomption d'innovation, donc ce sera argumenté.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- L'innovation n'est pas forcément en termes de résultat. Cela peut être simplement en termes de galénique, en termes de présentation ou de produit, mais pas forcément en termes de résultat par rapport à l'existant.

M. le Pr COCHAT, Président.- En principe, si.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est un bénéfice substantiel, me semble-t-il.

M. DIATTA, pour la HAS.- On regarde les alternatives.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ils ont un développement concomitant, mais il y en a un qui a été développé plus rapidement que l'autre et qui est donc sur le marché. Au départ, ils sont innovants tous les deux, mais il y en a un qui est déjà sur le marché, donc c'est clair.

M. DIATTA, pour la HAS.- Nous sommes d'accord, c'est juste pour la précision de la rédaction. Nous devrions le préciser par rapport à la prise en charge habituelle, mais pas par rapport à ASPAVELI.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je pensais que la notion de développement concomitant n'était pas à prendre en compte pour les accès précoces.

M. le Pr COCHAT, Président.- Si, nous l'avons déjà fait parce que le cas de figure s'est présenté.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- C'est la disponibilité du traitement.