



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 avril 2024

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. Examen Pré-AMM (première demande) : FABHALTA 200 mg gélules (CT AP-340) NOVARTIS PHARMA S.À.S.

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à FABHALTA.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et dans le cadre de l'examen de cette spécialité à titre exceptionnel, compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la commission a souhaité auditionner le Docteur Michonneau.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Michonneau. Merci de nous consacrer un petit peu de temps. On va voir le dossier FABHALTA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on aura la contribution d'une association, HPN France Aplasie Médullaire. Ensuite, on vous donnera la parole, puis deux experts internes, le Professeur Chevret et le Docteur Lengliné.

Une chef de projet, pour la HAS.- Aujourd'hui, la commission va évaluer la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de la spécialité FABHALTA, iptacopan, 200 mg sous forme de comprimés de 200 mg. Il s'agit d'un inhibiteur proximal de la voie du complément, le premier de sa classe à cibler le facteur B. Il s'administre par voie orale à la posologie de 200 mg deux fois par jour.

L'indication de la balance bénéfice-risque de l'ANSM est en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et présentant une anémie hémolytique définie par un taux d'hémoglobine < 10 g/dL après un traitement par inhibiteur du complément C5. L'avis positif du CHMP a été rendu le 21 mars 2024 dans une indication un peu plus large, comprenant la première ligne et la deuxième ligne. L'accès compassionnel pour cette spécialité est en cours dans une indication différente. Il s'agit de la glomérulonéphrite à C3.

Selon le PNDS de 2023 dans l'indication de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, la prise en charge comprend des traitements non spécifiques administrés avec des traitements spécifiques : en première ligne deux traitements injectables, SOLIRIS et ULTOMIRIS. S'il y a une persistance de l'anémie après un traitement par inhibiteur du complément C5, ASPAVELI peut être administré sous forme de perfusion sous-cutanée deux fois par semaine. Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est réservée à certains patients avec les formes plus sévères.

Pour vous présenter la voie du complément, on voit bien que iptacopan comme pegcetacoplan sont des inhibiteurs proximaux de cette voie. Nous avons évalué danicopan en 2023. Il s'est fait refuser sa demande d'accès précoce. Nous pouvons également voir qu'eculizumab et ravulizumab ont une action plutôt en aval.

Pour rappel, les traitements précédemment cités ont également été examinés par la CT. En ce qui concerne les inhibiteurs proximaux, en 2022, la CT a octroyé à ASPAVELI une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique. En 2023, encore une fois, la CT et le collège ont refusé l'AP de danicopan et la présente évaluation concerne FABHALTA.

La présente évaluation repose principalement sur les données de l'étude APPLY. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée 8:5 en ouvert, comparative, étudiant l'iptacopan comparativement aux inhibiteurs du complément C5, eculizumab et ravulizumab chez 97 patients adultes atteints d'HPN et présentant une anémie résiduelle avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 gr/dL, malgré un traitement antérieur à dose stable par anti-C5 pendant au moins six mois avant la randomisation.

Lors de l'analyse primaire pré-spécifiée au protocole, les résultats sur les critères de jugement principaux démontraient un bénéfice statistiquement significatif de l'iptacopan sur la proportion de patients avec une augmentation du taux d'hémoglobine > 2 gr/dL à 18 et 24 semaines en absence de transfusion. Les taux étaient de 82,3 % dans le bras iptacopan versus 2 % dans le bras anti-C5, soit une différence statistiquement significative de 80,3 % sur la proportion de patients avec un taux d'hémoglobine $\geq$ 12 gr/dL à 18 et 24 semaines en absence de transfusion. Les taux étaient de 68,8 % dans le bras iptacopan versus 1,8 % dans le bras anti-C5, soit une différence statistiquement significative de 67 %.

Les résultats sur cinq critères de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha étaient également statistiquement significatifs :

- La proportion de patients ayant reçu une transfusion de globules rouges jusqu'à la semaine 24 était plus importante de 70,3 % dans le groupe iptacopan par rapport au groupe anti-C5.
- La variation du taux d'hémoglobine à 18 et 24 semaines a augmenté de 3,63 gr/dL dans le groupe iptacopan par rapport au groupe anti-C5.
- La variation moyenne du score FACIT-fatigue à 18 et 24 semaines a augmenté de 8,29 points dans le groupe iptacopan par rapport au groupe anti-C5.
- La variation moyenne du taux de réticulocytes à 18 et 24 semaines a diminué de 116 milliards de cellules par litre dans le groupe iptacopan par rapport au groupe anti-C5.
- Le taux annualisé de crise hémolytique à 24 semaines avec un rapport de taux de 0,1.

Les critères de jugement sur la variation du taux de LDH et sur le pourcentage d'événements indésirables vasculaires majeurs n'étaient pas statistiquement significatifs.

Les données de qualité de vie étaient exploratoires.

Concernant les données de tolérance dans l'étude APPLY, à 12 semaines de traitement, le pourcentage d'effets indésirables était de 82,3 % versus 80 % dans le bras anti-C5. Le profil de tolérance était associé à des céphalées, des diarrhées, des nasopharyngites, des nausées et des arthralgies plus importantes dans le groupe iptacopan. Le taux d'effets indésirables graves était de 9,7 % dans le groupe iptacopan versus 14,3 % dans le groupe anti-C5. Les taux d'hémolyse et de thrombose étaient de 16,1 % dans le groupe iptacopan versus 28,6 % dans le groupe anti-C5, avec une différence majoritairement portée par les crises hémolytiques.

Le plan de développement repose principalement sur l'étude APPLY et selon le laboratoire, il n'y a pas d'autres études prévues dans l'indication.

Concernant le PUTRD, les critères d'éligibilité et les contre-indications étaient conformes à l'indication retenue. Les variables d'efficacité collectées sont le taux d'hémoglobine, le besoin transfusionnel, les crises hémolytiques et thromboemboliques, le score FACIT-fatigue.

Sur ce dossier, les principaux points de discussion sont :

- l'absence de données comparatives robustes versus ASPAVELI, un inhibiteur proximal déjà pris en charge et qui se place au même niveau de la stratégie thérapeutique que FABHALTA du fait d'un développement concomitant.
- La MAIC fournie présente plusieurs limites méthodologiques qui rendent les résultats difficilement interprétables.
- Concernant les données de l'étude pivot APPLY comparative versus anti-C5 :
 - Incertitudes sur le traitement optimal par anti-C5 dans le bras comparateur ;
 - démonstration d'une amélioration des symptômes en matière de fatigue à S24 : incertitudes sur la démonstration d'un bénéfice sur le score FACIT-fatigue dans un contexte d'étude en ouvert ;
 - absence de démonstration d'impact sur la qualité de vie ;
 - le libellé d'indication revendiqué ne mentionne pas la durée du traitement antérieur par anti-C5 (6 mois).

Le laboratoire argumente sur une modification du parcours de soins du fait d'une administration par voie orale à raison de 200 mg deux fois par jour en monothérapie, en comprimés de 200 mg, donc deux comprimés par jour. Pour rappel :

- Le danicopan est également administré par voie orale en add-on d'un inhibiteur du complément C5, mais seuls des comprimés de 50 mg étaient disponibles.
- ASPAVELI, le comparateur cliniquement pertinent, s'administre en monothérapie par voie sous-cutanée sous forme de perfusion deux fois par semaine avec auto-administration possible et une conservation au réfrigérateur.

Pour ce dossier, nous avons eu la contribution de l'association Patient HPN France Aplasie Médullaire. Nous avons également sollicité les expertises du Professeur David Michonneau, du Professeur Sylvie Chevret et du Docteur Étienne Lengliné. Merci pour votre attention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. C'est Jean-Pierre qui va nous présenter l'association.

M. le P^r THIERRY.- HPN France Aplasie Médullaire est non agréée. Néanmoins, elle fait partie de l'Alliance Maladies Rares. Elle revendique 300 membres, 220 inscrits sur un forum privé et 1 200 abonnés sur Facebook. Elle a réalisé une enquête auprès de 31 personnes, 26 patients et

5 accompagnants, 80 % de femmes. 55 % des répondants ont aussi un diagnostic d'aplasie médullaire.

Ce qui ressort, c'est surtout la fatigue, un impact important sur la vie professionnelle, sur les activités de la vie quotidienne, psychologique, etc.

Sur les traitements disponibles, il cite le SOLIRIS, l'ASPAVELI et mentionne plus tard l'ULTOMIRIS, sachant que ce sont surtout SOLIRIS et ULTOMIRIS qui sont cités. ULTOMIRIS a un avantage, un schéma d'administration plus espacé en milieu hospitalier toutes les huit semaines au lieu de deux semaines pour le SOLIRIS.

Sur l'ASPAVELI, deux inconvénients majeurs sont cités : la conservation des médicaments au frigidaire qui rend difficile l'organisation de la vie. Il faut une glacière si on n'est pas chez soi. Ça limite les déplacements, par exemple en vacances, quand on prend l'avion. Quand le traitement est à domicile, pour certains patients, il y a une crainte de couper les ponts avec l'hôpital, donc un peu d'anxiété. Ils demandent d'ailleurs une très bonne coordination entre l'hôpital et la ville.

Sur le médicament FABHALTA, il propose que le médicament ne soit pas uniquement réservé aux patients traités par les inhibiteurs des compléments C5 et C3 et qu'il soit accessible en pédiatrie et pour les adolescents. Dans les points positifs, ils mettent que le traitement est par voie orale, plus simple, avec une grande autonomie, moins de déplacements à l'hôpital, une meilleure qualité de vie et ne plus être marginalisé et considéré en permanence comme un patient. Même s'il y a un bénéfice évident pour certains, c'est le suivi régulier et le fait de ne pas couper les ponts avec les centres de référence avec l'hôpital.

M. le P^r COCHAT, Président.- Monsieur Michonneau, c'est à vous.

M. le D^r MICHONNEAU.- Bonjour à tous. Merci beaucoup de m'auditionner sur ce médicament. Je commence très rapidement par un rappel sur l'HPN, sauf si vous me dites que ce n'est pas nécessaire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Rapide, il n'y a pas de problème.

M. le D^r MICHONNEAU.- L'HPN est une pathologie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques qui se caractérise par une sensibilité importante du complément, ce qui est responsable d'une hémolyse à la fois intravasculaire et intratissulaire chez les patients. C'est une maladie relativement rare qui touche à peu près 1/80 000 personne en Europe, avec des sujets plutôt jeunes et un petit peu plus de femmes.

C'est une pathologie sévère puisqu'elle est associée à :

- des besoins transfusionnels importants, avec toutes les contraintes que ça comporte pour les patients et les risques de complications liées aux transfusions, qu'elles soient

immédiates ou sur le long terme ;

- des complications thrombotiques, surtout, qui mettent en jeu le pronostic vital des patients avec des thromboses atypiques parfois, mésentérique, cérébrales, etc. ;
- des symptômes chroniques importants associés à une altération de la qualité de vie, avec notamment une asthénie profonde, des troubles digestifs, des troubles érectiles et à terme, fréquemment, une insuffisance rénale chronique.

C'est une pathologie qui a été beaucoup modifiée par l'arrivée des anti-compléments. Auparavant, on estimait le taux de décès à 25 % des patients à 10 ans. Il a fortement diminué avec l'arrivée des anti-compléments en 2016, avec l'eculizumab, un anti-C5 disponible pour les patients en première ligne. On a vu ensuite l'arrivée du ravulizumab (ULTOMIRIS) qui est arrivé avec des modalités d'injection tous les deux mois au lieu de toutes les deux semaines, ce qui permet de réduire le passage des patients à l'hôpital, une contrainte également liée à cette maladie.

La problématique actuelle avec les médicaments qui ciblent le C5, cela va empêcher la formation du complexe d'attaque membranaire, donc l'hémolyse intravasculaire des hématies. Le fait qu'il reste une activation du complément, elle aboutit à une opsonisation des hématies, c'est-à-dire à des dépôts de molécules de C3 qui vont être responsables d'une phagocytose des hématies, donc une hémolyse intratissulaire. Cela explique en partie la persistance d'une hémolyse chez une proportion importante de patients. On a une étude de 2021 qui estime que près de 30 à 40 % des patients sont partiellement ou pas du tout répondeurs aux anti-C5 avec la persistance de besoin transfusionnel régulier ou occasionnel.

Dans cette proportion de patients de 30 à 40 % des patients HPN, on a vu arriver d'autres inhibiteurs des compléments. Le premier d'entre eux, c'est le pegcetacoplan, un inhibiteur plus proximal qui va cibler le C3. Il a obtenu l'AMM dans cette indication en deuxième ligne chez les patients qui sont en échec d'un inhibiteur de C5. C'est un traitement injectable par voie sous-cutanée, qui va cibler le complément de façon plus proximale et ainsi, cibler à la fois l'hémolyse intratissulaire et intravasculaire. Cela a été associé à une amélioration de la qualité de vie des patients, une diminution des besoins transfusionnels, etc.

Actuellement, pour la prise en charge de la pathologie, une pathologie qui en première ligne est systématiquement traité par des inhibiteurs de C5, on n'a pas d'autres traitements pour le moment en première ligne, soit l'eculizumab, soit le ravulizumab, avec des patients qu'on va évaluer pendant au moins six mois. Si on suit le PNDL, c'est le délai qu'il faut respecter pour évaluer l'efficacité de ces traitements.

- Chez les patients en échec, on a actuellement le pegcetacoplan qui a obtenu l'AMM en 2022. C'est un traitement disponible par voie sous-cutanée chez les patients, dans l'AMM du pegcetacoplan, qui ont un peu d'hémoglobine < 10,5gr/dL après au moins trois mois de traitement par des inhibiteurs de C5. C'est le seul traitement en dehors de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques disponibles chez les patients en

échec d'une première ligne.

- On l'a déjà évoqué dans la présentation précédente, le danicopan, qui a été évalué par cette commission, est aussi un inhibiteur proximal qui cible le facteur B. Il est proposé en combinaison avec les inhibiteurs de C5. Son étude a été récemment publiée dans le *Lancet Haematology*.
- L'iptacopan est un traitement qui se positionne en termes de stratégie thérapeutique au même niveau que le pegcetacoplan et le danicopan, donc en deuxième ligne thérapeutique chez les patients en échec d'inhibiteurs de C5. La particularité en termes d'innovation, c'est le seul de sa classe qui va inhiber le facteur B et il va être très proximal dans la voie du complément. La deuxième particularité, c'est d'être administré par voie orale en monothérapie.

On a un dossier qui fournit un certain nombre d'éléments. En termes de mise en œuvre, il est assez clair que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée en traitement de deuxième ligne. Il y a des patients en échec d'un anti-C5 sont exposés à toutes les complications de l'HPN, notamment les thromboses, les crises hémolytiques et qui ont des besoins transfusionnels importants eux-mêmes associés à des complications liées à la transfusion ou des complications à long terme. Il est difficile de retarder la mise en œuvre d'un traitement de deuxième ligne.

En termes d'éléments fournis par le laboratoire :

- Un essai de phase II, multicentrique, non comparatif, qui a évalué deux posologies de l'iptacopan sur deux cohortes de patients, soit 200 mg fois 2 chez 10 patients, soit 50 mg fois 2 chez 6 patients, en association avec l'eculizumab.
- L'essai APPLY de phase III comparant l'iptacopan versus les inhibiteurs de C5, donc l'eculizumab ou le ravulizumab. C'est une étude randomisée et multicentrique qui a évalué 97 patients qui avaient une anémie < 10 gr/dL après six mois de traitement.
- L'essai APPOINT de phase III dont on ne va pas parler aujourd'hui, en première ligne. J'en parle brièvement parce que ces deux essais ont été publiés ensemble récemment dans *The New England Journal of Medicine* début 2024.
- Le dossier du laboratoire fournit également une comparaison indirecte de l'iptacopan sur la base des données de l'étude APPLY avec le pegcetacoplan. J'ai trouvé que c'était assez intéressant comme démarche. Je pense que d'un point de vue méthodologique, Madame Chevret pourrait probablement mieux en parler que moi. Elle me paraît très limitée sur les conclusions qu'on peut en tirer.

Les critères d'inclusion de l'étude étaient pertinents, il n'y avait pas tellement de doute là-

dessus. Ce sont des patients de plus de 18 ans, traités depuis au moins six mois par un inhibiteur de C5 avec un taux d'Hb < 10g/dL, qui n'avait pas d'autres cytopénies associées. Ça veut dire qu'on excluait les patients potentiellement atteints d'aplasie médullaire ou complication clonale de l'HPN, sans infection évolutive et sans comorbidité majeure.

Les deux critères de jugement de l'étude ont été atteints, avec une période randomisée de 24 semaines, puis un changement de grade. Les patients qui avaient reçu un anti-C5 rentraient dans la phase d'extension et recevaient le médicament de l'étude. On a observé une augmentation significative du taux d'hémoglobine de plus de 2g/dL et une proportion de patients plus importante qui ont obtenu un taux > 12g/dL d'hémoglobine.

Les critères de jugement secondaires ont déjà été évoqués dans la présentation précédente. On observait également, sur les critères secondaires, une variation significative du taux d'hémoglobine, une réduction du score de fatigue, du taux de réticulocytes et de crise hémolytique.

En termes de tolérance, le profil de tolérance est assez standard. Il n'y a pas de différence évidente entre l'iptacopan et les inhibiteurs de C5. On n'a pas eu d'effets indésirables ayant nécessité un arrêt de traitement ou ayant entraîné le décès. Une attention particulière a été portée sur les crises hémolytiques de ces traitements puisque cela avait été observé avec le pegcetacoplan. L'inhibition proximale du complément favorise l'expansion de l'HPN pour un faible blocage de l'hémolyse dans des proportions plus importantes de cellules HPN chez ces patients. Il faut être vigilant puisqu'en cas d'arrêt du traitement ou de crise hémolytique sur un événement infectieux par exemple, elles peuvent être potentiellement plus sévères puisque la proportion de cellules sensibles à l'hémoglobine va être également plus importante.

Une comparaison indirecte est fournie entre l'iptacopan et le pegcetacoplan. Ils ont tenu compte des différences entre les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude APPLY et de l'étude PEGASUS de façon à essayer de comparer des patients qui se rejoignent sur les critères d'inclusion et d'exclusion, ce qui a permis de retenir 54 patients de l'étude APPLY et 7 patients lorsqu'on ajuste sur des critères supplémentaires. Sur le plan statistique, ils ont rajouté un point pour tenir compte des différences de critères d'inclusion, notamment en fonction des besoins transfusionnels. Cela réduisait à 7 patients dans l'étude APPLY qui ont été comparés à 41 patients de l'étude PEGASUS, sur le pegcetacoplan.

Ce qu'a montré cette comparaison indirecte, c'est que les deux populations de patients n'étaient pas strictement comparables dans les deux études, ce à quoi on pouvait s'attendre, en particulier en ce qui concerne les besoins transfusionnels des patients et sur la durée d'exposition aux anti-C5 auparavant. Sur les comparaisons qui ont été réalisées, on voit qu'en termes de variation du taux d'hémoglobine ou d'indépendance transfusionnelle, la comparaison suggère un bénéfice au moins comparable des deux médicaments, voire une tendance en faveur du pegcetacoplan. Je pense qu'on ne peut pas tirer de conclusion quant à la comparaison des deux traitements en termes d'efficacité. On peut dire au mieux qu'ils sont probablement aussi efficaces l'un que l'autre.

L'iptacopan, si on doit résumer, est un médicament innovant par son mode d'action. Je pense que c'est assez clair, c'est le seul inhibiteur du facteur B. Il apporte surtout potentiellement

un bénéfice pour les patients en termes de mode d'administration. C'est un traitement oral qui, d'après le dossier du médicament, ne nécessite pas de précaution particulière de conservation et qui a un bénéfice au moins comparable *a priori* avec l'autre médicament dans la même indication, qui est le pegcetacoplan. Les données sont plutôt robustes pour l'iptacopan en deuxième ligne.

En termes d'apport pour les patients, je pense que cette voie orale est quand même intéressante, ce qui a déjà été évoqué, concernant toutes les contraintes associées avec le pegcetacoplan en termes de conservation du médicament, notamment le fait d'être concerné au frais. Il y a une crainte légitime des patients de perte de contact avec l'hôpital. En réalité, on continue de suivre ces patients même quand ils ont des traitements ambulatoires à domicile. Par contre, il y a une autre contrainte qui n'a pas été évoquée par l'association, mais qu'on a déjà vue auprès des patients, qui sont la modalité d'administration et d'injection du pegcetacoplan. Ça passe par un dispositif sur lequel des patients sont éduqués, mais on a déjà eu des patients qui évoquaient des craintes vis-à-vis de cette injection, notamment le fait de savoir si la totalité de la dose avait bien été injectée ou, en cas de panne de la pompe, la façon de s'administrer le traitement si le traitement n'a pas été injecté dans sa totalité.

Il y a quand même des contraintes avec le pegcetacoplan qui est un très bon médicament en termes d'efficacité, mais qui ne règle pas totalement les difficultés pour les patients en termes de qualité de vie. Il est clair que l'iptacopan avec un mode d'administration orale simplifie probablement le parcours de soins. En tous les cas, les patients seront suivis par les médecins des centres exprès puisqu'il faut continuer un suivi médical régulier, ne serait-ce que pour surveiller le risque d'évolution clonale associée à ces pathologies, donc la réalisation d'évaluations médullaires régulières chez les patients.

Ensuite, un protocole d'utilisation thérapeutique a été fourni, relativement bien documenté, je trouve. Il s'adresse à des patients qui ont un taux d'hémoglobine < 10gr/dL sous inhibiteur de C5. Il est prévu, dans le PUT, que l'indication de traitement par iptacopan soit validée par une RCP nationale. Je pense que c'est bien si l'on veut s'assurer que le traitement soit proposé à des patients éligibles pour éviter les dérives dans la mesure où il n'y a pas de délai traitement entre le début des traitements anti-C5 et la décision de changement de ligne. Je pense que ça devrait respecter d'une part les recommandations du PNDS, c'est-à-dire attendre au moins six mois, et respecter ce qui a été fait en termes d'études, c'est-à-dire un délai de six mois entre le début des anti-C5 et la décision de changement. En sachant, encore une fois, que le pegcetacoplan a l'AMM dès trois mois après le début d'un traitement par un inhibiteur de C5.

Je n'ai pas relevé de problèmes particuliers dans le PUT. Il propose notamment un recueil des données pertinentes, qui sont l'efficacité du traitement, la survenue des complications graves associées à l'HPN, notamment les crises hémolytiques et événements thromboemboliques, les données de qualité de vie et les événements indésirables.

Pour conclure, je pense que c'est un traitement intéressant sur le plan mécanistique, qui a bien démontré son efficacité en deuxième ligne, en comparaison avec les anti-C5. En termes d'indication, dans la même indication, le pegcetacoplan a déjà l'AMM, mais avec des modalités d'administration un petit peu plus compliquées. L'iptacopan est potentiellement intéressant pour la simplification du parcours de soins des patients et sur leur qualité de vie en étant un traitement administré exclusivement par voie orale et en monothérapie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Je passe la parole à Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je vais être assez bref puisque les deux présentations étaient déjà très complètes. Je vais juste me concentrer sur les critères d'accès précoce. Sur la maladie grave, rare et invalidante, ce n'est pas très discutable puisque ce sont des patients anémiques, potentiellement transfusés malgré le traitement optimal.

La principale discussion, puisque vous avez compris que c'est le troisième inhibiteur proximal du complément qu'on voit dans cette situation, porte sur l'existence de traitement approprié. Les trois études d'inhibiteurs proximaux sont des études assez similaires parce que c'est le même type d'essai, la même population d'inclusion, quasiment les mêmes critères de jugement et les mêmes niveaux de quantité d'effets observés. ASPAVELI, pour rappel, c'est une étude qui avait été menée entre juin 2018 et mai 2020 avec une publication en mars 2021, une AMM en décembre 2021, une évaluation par la CT en février 2022 avec un SMR important, une ASMR III et une inscription au JO en mai 2023.

L'étude qu'on voit aujourd'hui a débuté avant que les résultats de l'étude pegcetacoplan soient connus, donc il était légitime que le bras comparateur, à ce moment-là, soit la poursuite de l'anti-C5. Pour mémoire, on n'avait pas pris en accès précoce le danicopan parce qu'on avait considéré qu'ASPAVELI était un traitement approprié du fait qu'il n'y avait pas de modification du parcours de soins, puisque le danicopan venait en add-on de la poursuite des anti-C5.

La principale différence avec ce dossier, c'est que les patients étaient randomisés entre la poursuite de leur anti-C5 versus un traitement per os uniquement. Les patients du bras iptacopan arrêtaient leur anti-C5. La discussion portait sur est-ce qu'on considère ou non ASPAVELI comme un traitement approprié. Je ne me suis pas vraiment prononcé dans mon rapport. J'ai été gêné pour évaluer cet élément de considérer ASPAVELI comme un traitement approprié parce que la doctrine de la CT en matière d'évaluation d'accès précoce précise qu'une simplification du parcours de soins, comme le passage d'une voie injectable à une voie orale, peut nous conduire à considérer que le traitement qui permet de simplifier ce parcours n'a pas de traitement approprié si l'autre traitement est plus contraignant.

Sur la présomption d'innovation, l'étude a été rappelée. On peut l'évaluer à peu près de la même façon que l'étude d'ASPAVELI.

Et le fait de pouvoir différer ou non le traitement, ce sera selon qu'on juge ou non qu'ASPAVELI est un traitement approprié.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci Étienne. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'ai juste regardé la comparaison indirecte versus pegcetacoplan, un comparateur à développement concomitant, qui est aussi un traitement de deuxième ligne après un inhibiteur du complément C5. Les sources étaient deux essais randomisés. Comme sur l'essai PEGASUS, ils n'avaient pas les données individuelles, ils ont réalisé une MAIC, donc une comparaison indirecte ajustée par appariement.

Ce qui m'a frappée, la première chose, c'est qu'ils ont fait une MAIC non ancrée sur le

comparateur commun, alors qu'on disposait de deux essais randomisés contre le comparateur, l'un contre eculizumab seul et l'autre contre eculizumab ou ravulizumab. Ma première question est pour les experts. Est-ce que vous pensez que le bras comparateur de cet essai, qui prenait en compte possiblement le ravulizumab, aurait pu être considéré comme équivalent à un bras eculizumab seul, ce qui aurait permis de réaliser une MAIC ancrée ? Pourquoi c'est important ? Parce que le niveau de preuve d'une MAIC ancrée est nettement supérieur à celui d'une MAIC non ancrée, notamment parce qu'on n'a pas besoin de prendre en compte les facteurs pronostiques de la maladie, uniquement les modificateurs d'effets.

La deuxième chose, c'est qu'ils ont identifié six facteurs potentiellement pronostiques ou modificateurs d'effets et seuls trois d'entre eux sont pris en compte dans leur analyse, ce qui fait que c'est quand même ennuyeux dans la mesure où cela suppose que ces modificateurs d'effets n'en sont pas. C'est ma deuxième question aux experts. De plus, ils ne sont pas retenus car cela diminue la taille d'échantillons effectifs, ce qui me semble un contre-argument parce que si cela diminue la taille d'échantillons effectifs, cela veut dire qu'il y a des différences sur ces facteurs. Effectivement, j'ai vu que l'histoire transfusionnelle dans les 12 derniers mois était beaucoup plus lourde dans l'essai qui a évalué le pegcetacoplan par rapport à l'essai qui a évalué l'iptacopan puisque 50 % des malades avaient un besoin de plus de quatre transfusions dans les 12 mois, versus un quart seulement avec l'iptacopan.

De ce fait, sur le critère du jugement principal, ce qui m'a gênée aussi, c'est qu'ils font une modification de l'échelle de temps pour essayer d'aligner le suivi à 60 jours des deux essais, donc ils incluent des données qui ne sont pas de la phase randomisée de l'essai antérieur. C'est possiblement un biais de sélection.

Enfin et surtout, non seulement, ils ont mis en rouge les différences résiduelles qui restent entre les deux groupes, ce qui montre qu'ils n'arrivent pas à rendre les groupes comparables sur des facteurs possiblement pronostiques ou modificateurs d'effets. En plus, ils aboutissent de toute façon à des tailles d'échantillons < 30. Il y a un nombre de références statistiques qui montrent que sur des échantillons des ESS < 30, ces estimations de la taille d'effets ne sont pas valides. Je crois que la messe est dite.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci pour cette conclusion.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je peux répondre sur la question de prendre en compte, soit l'eculizumab, soit le ravulizumab. On dispose d'une étude de non-infériorité. Sur le plan du mécanisme, c'est vraiment le même. Il y a une étude de non-infériorité qui a été évaluée ici.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Le fait qu'ils aient choisi ce bras comparateur pour leur essai randomisé me laisse penser que ce n'était pas complètement aberrant de supposer que c'était équivalent.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On aurait pu considérer que c'était équivalent, je suis d'accord.

M. le D^r MICHONNEAU.- Je suis d'accord sur l'eculizumab et le ravulizumab. En termes de mode d'action, d'efficacité et de tolérance, ce sont deux traitements équivalents. La seule

différence réelle, c'est leur administration, toutes les deux semaines ou tous les deux mois. La seule différence que l'on pourra observer, c'est sur (inaudible son 3, 00'10'05).

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce que j'ai oublié de dire, c'est qu'ils le font quand même en analyse de sensibilité, mais c'est un peu mis sous le tapis. De toute façon, les résultats ne sont pas convaincants non plus. Quand bien même tout cela serait correct, il n'y a pas de différence mise en évidence sur l'efficacité de ces deux produits.

M. le D^r MICHONNEAU.- La deuxième question sur les facteurs pronostics, la différence en termes de besoins transfusionnels n'est pas anodin et qui ressort d'ailleurs dans ces deux études, même après, (inaudible son 3, 00'10'57) sur les autres traitements.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Les réticulocytes et les LDH ont été définis comme facteurs possiblement pronostiques et modificateurs d'effets, mais ils les ont ignorés après du fait d'une réduction drastique de la taille effective.

M. le D^r MICHONNEAU.- Je suis d'accord. La démarche que je trouvais intéressante, en termes d'interprétation, si on fait ça avec cette analyse, ça reste limité, ne serait-ce que parce qu'à la fin, même en ne tenant pas compte de tous les facteurs et plusieurs potentiels, on (inaudible son 3, 00'11'34), donc c'est quand même extrêmement réduit. Il peut y avoir des biais dans mon rapport sur l'interprétation ou les conclusions qu'on peut tirer de cette comparaison, même si ça permet *a priori* de dire qu'il y a un apport différent en termes d'efficacité de ce traitement. On ne peut pas aller beaucoup plus loin et même cette conclusion-là reste très fragile.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'avais une question pour vous, Monsieur Michonneau. Vous avez parlé d'un point qui me semble important, c'est le risque de crise hémolytique plus sévère en cas de mauvaise observance ou de suspension du traitement. C'est vraiment un avis d'expert que je vous demande parce qu'on n'a pas assez de comparaisons entre les deux médicaments, entre ASPAVELI et l'iptacopan. Est-ce que vous avez le sentiment que ce risque pourrait être plus important avec l'un ou l'autre, soit du fait du mode d'action, soit du fait de la galiénique ?

M. le D^r MICHONNEAU.- Non, je n'ai pas d'éléments objectifs pour dire qu'un des traitements est associé à plus de risques de crises hémolytiques. Je ne pense pas que c'est un point de vigilance qu'il faut avoir avec toutes les inhibiteurs proximaux du complément, quels qu'ils soient, puisque par leur mécanisme d'action, on va potentiellement augmenter la taille du clone HPN. D'ailleurs, cela a été objectivé dans ces études, que ce soit pour l'iptacopan ou le pegcetacoplan. Ce risque est visible avec n'importe quel inhibiteur proximal. Je n'ai pas d'éléments aujourd'hui qui permettent de dire que l'un des traitements soit associé à plus de crise hémolytique ou à des crises hémolytiques plus sévères lorsqu'elles surviennent, que ce soit dans la littérature ou dans ma pratique.

M. le P^r COCHAT, Président.- OK. J'ai une question pour la chef de projet. Jean-Pierre a fait allusion de la part de l'association de patients aux besoins qu'il y aurait chez l'enfant. Est-ce qu'on sait s'il y a une étude en cours en pédiatrie ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Non, le laboratoire ne nous a pas fournis d'information sur

une étude pédiatrique en cours.

M. le P^r COCHAT, Président.- Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- Je voulais savoir quelle est la justification de limiter la prescription de l'iptacopan à une seconde ligne et de ne pas le proposer éventuellement en première ligne, dans la mesure où c'est un traitement par voie orale et que cela améliorerait par moins de soins.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- L'AMM a été donnée en première ligne aussi, mais l'étude qui supporte la demande est principale. C'est l'étude qu'on voit. Elle a été conduite chez les patients qui restaient anémiques malgré l'inhibiteur de C5 qui apporte une réponse clinique à la majorité des malades. David pourra compléter sur l'avis du centre de référence maladies rares sur la stratégie thérapeutique, mais aujourd'hui, il me semble que la prescription d'un anti-C5 reste encore valable en première ligne.

M. le D^r MICHONNEAU.- Tout à fait. Pour l'instant, le traitement de référence, c'est celui qui est utilisé en première ligne. La demande actuelle d'iptacopan est proposée sur l'étude APPLY. Comme je l'ai brièvement évoquée, on a une autre étude qui s'appelle APPOINT en première ligne, mais c'est une étude simple bras. Pour le moment, on n'a pas encore de données assez robustes dans la littérature pour suggérer que l'on puisse substituer les anti-C5 par l'iptacopan en première ligne, même si j'imagine que pour les patients, ce serait un bénéfice et à terme, c'est probablement vers ce genre de nouvelles stratégies que l'on va s'orienter, mais on manque encore de données dans la littérature.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ? Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais poser une question de comparaison avec le pegcetacoplan. Je voulais savoir si le pegcetacoplan inhibait aussi la partie B du C3 et si, lui aussi, dans son développement, c'était substitué et pas en add-on aux anti-C5.

M. le D^r MICHONNEAU.- Le pegcetacoplan a un mode d'action différent. Il va bloquer le complément plus bas que l'iptacopan dans la voie. Ce sera un anti-C3. En termes de conséquences, on va bloquer à la fois l'hémolyse intratissulaire et l'hémolyse intramusculaire, mais on n'aura pas la même cible thérapeutique. Il se substitue également à l'anti-C5. C'est un traitement administré en monothérapie chez les patients en échec d'un (inaudible son 10, 00'16'54), le danicopan qui est administré par voie orale mais en association avec les anti-C5. Le pegcetacoplan est bien de la monothérapie en deuxième ligne à la place d'un anti-C5.

M. le D^r KOUZAN.- Entre l'iptacopan et le pegcetacoplan, sur le plan théorique, est-ce qu'il y aurait un avantage ou ils sont plus ou moins substituables ?

M. le D^r MICHONNEAU.- Dans l'HPN, on peut imaginer d'autres indications pour ce traitement, mais dans l'HPN, sur le plan théorique, sur le mode d'action, ils vont être équivalents puisqu'ils vont bloquer, de façon proximale, le complément. Ils vont bloquer à la fois le phénomène d'hémolyse par formation d'attaque membranaire et également l'hémolyse par ce phénomène d'opsonisation du C3 qui est bloqué dans tous les cas. La (inaudible son 3, 00'17'48) et le mode d'action, on peut considérer qu'il est équivalent.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Monsieur Michonneau. Il n'y a plus de questions. Merci pour votre présentation et vos réponses à nos questions.

M. le D^r MICHONNEAU.- Merci à vous, bonne journée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Des questions ou commentaires complémentaires ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Pour faire la synthèse de tout ce que l'on s'est dit, je pense que la seule vraie question est de savoir si l'on considère ASPAVELI comme un traitement approprié. Les autres questions posent moins de problèmes. ASPAVELI, c'est un traitement qui a le même niveau de preuve, qui se place au même niveau dans la stratégie et qui a le même mécanisme d'action. Simplement, ici, on a un traitement per os versus un traitement qui a un certain nombre de contraintes qui ont été rappelées. En effet, c'est une injection sous-cutanée qui n'est pas très simple parce que ce sont quand même 20 ml avec une petite pompe qui passent pendant 60 minutes par un stylo comme de l'insuline ou de l'EPO. Sinon, ce n'est pas une question très scientifique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec le commentaire d'Étienne. Je pense qu'il y a probablement la place pour les deux avec deux angles d'attaque différents, surtout que c'est une toute petite population, 260 patients. Ils se partageront, à mon avis, les deux présentations de deux produits qui, d'une part, ont le même mode d'action et, d'autre part, des efficacités qui, en comparaison indirecte, sont probablement équivalentes.

François Lacoïn.

M. le D^r LACOIN, pour la HAS.- Je suis un peu perturbé pour me décider. Entre les différentes appréciations et conclusions que j'ai lues dans les rapports de Sylvie et Étienne, je suis un peu perturbé parce que la conclusion de Sylvie n'est pas très positive. Je suis un peu indécis.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est sur la technologie de la comparaison.

M. le D^r LACOIN, pour la HAS.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais juste dire qu'on n'avait pas d'argument pour dire que l'iptacopan versus PEGASUS, on ne peut pas les comparer. Je comprends, de tout ce que vous avez dit, que PEGASUS est un comparateur pertinent et approprié. Est-ce qu'il y a des situations où l'on ne peut pas administrer PEGASUS ? Pour moi, c'est plutôt cela, la question. Est-ce qu'il y a des situations où l'administration en sous-cutané est impossible ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Impossible, je ne pense pas. Il n'y a pas de situation où une sous-cutané est impossible, sauf peut-être les troubles de l'hémostase graves où l'association est difficile. Ce sont deux emplois différents et deux confort différents pour les patients. Il y a beaucoup de mains qui se lèvent. Je ne pourrais pas donner la parole à tout le monde, surtout qu'il y a Jean-Claude Daubert avant vous dans la salle.

M. le Pr DAUBERT.- C'est une question très simple. Si je comprends bien, on nous propose de le prendre en APA parce qu'il offre le confort d'une voie orale, pourquoi est-ce qu'on avait

refusé le danicopan il y a quelques mois qui est aussi une voie orale ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour deux raisons. La première, c'est qu'il était en *add on* aux anti-C5 et qu'il est par ailleurs en très nombreux comprimés, alors que là, ce sera un comprimé deux fois par jour. Et l'autre, je crois que c'était huit ou neuf comprimés par jour, surtout en *add on*, alors que là, il n'est pas en *add on*, il est en remplacement de. On avait considéré qu'ASPAVELII avait un TTA.

Très vite, je ne donne la parole qu'à Alexandre. Serge, désolé, on est déjà très en retard.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais rebondir sur le commentaire de Sylvie. On se pose la question du traitement approprié, mais même sur la présomption d'innovation, la question peut se poser. La doctrine est assez claire. La présomption d'innovation se fait vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents. On se pose la question quel est le comparateur cliniquement pertinent à cette ligne de traitement. Il y en a un. La doctrine dit, pour qu'il y ait une présomption d'innovation, il faut que ce soit une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge. La démonstration n'y est pas. Il y a deux questions, le traitement approprié et le présumé innovant de mon point de vue.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout dépend du poids que l'on donne à la présentation, qui peut être considérée comme un élément. C'est un peu subjectif, je l'avoue. Je suis désolé, on va s'arrêter là. On va passer au vote global dans un premier temps, pour ou contre l'accès précoce. On reviendra si on est contre.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 18 votants. Il y a 13 voix pour et 5 voix contre.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Nous avons un élément supplémentaire à revoir.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour FABHALTA, je voulais faire préciser un point par les membres de la commission puisque cela n'a pas été soulevé. C'était quelque chose que l'expert avait évoqué lors de sa présentation. Étienne Lengliné est d'accord également avec la proposition de rajouter, dans l'indication validée par l'ANSM : « après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins six mois ». Ce serait pour s'aligner sur les critères d'inclusion de l'étude pivot APPLY-PNH et être en accord avec les dernières recommandations du PND5 aplasie médullaire, qui nécessitent un traitement pendant au moins six mois avec un inhibiteur du complément C5 avant de passer à la deuxième ligne. Nous voulions valider ce périmètre de vote avec vous pour l'AP de FABHALTA.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Est-ce qu'il faut voter ou on l'accepte comme ça ?

M^{me} le D^r MASIA.- Si vous êtes OK, c'est bon. L'ANSM l'a validé aussi.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Est-ce qu'il y a des oppositions à cela ? Très bien, parfait. On valide. Merci.