



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 septembre 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

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. ASPAVELI — Examen — Extension d'indication / FABHALTA — Examen —
Inscription / VOYDEYA — Examen — Inscription**

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer aux médicaments de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour. Merci beaucoup de nous consacrer pas mal de temps, puisque c'est un après-midi hémoglobinurie paroxystique nocturne. Malheureusement, en ce qui me concerne, je devrai vous laisser à 15 heures. C'est Michel Clanet qui prendra le relais. Nous allons voir, en les groupant, les trois médicaments que sont ASPAVELI, FABHALTA et VOYDEYA pour lesquels le scénario est le même.

La chef de projet qui les présente est la même dans les trois cas. Nous aurons une contribution de l'association HPN France Aplasie Médullaire. Ensuite, il y aura votre intervention. Pour les trois, il y aura une expertise interne par Étienne Lengliné et Sylvie Chevret. Je passe la parole au chef de projet.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Pierre, dans un souci de clarté, nous allons présenter un premier volet avec les spécialités de première ligne et un deuxième volet de deuxième ligne. Chaque fois, chaque expert interviendra à la fois sur la première ligne et sur la deuxième ligne, et nous voterons à la fin. Cela permettra de voir le cheminement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela permettra aussi à Monsieur Michonneau de ne pas entrer et sortir à plusieurs reprises.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur des dossiers, il n'y a pas de déport. Pour le dossier ASPAVELI, il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Michonneau en situation de conflit d'intérêts. Pour les dossiers FABHALTA et VOYDEYA, dans le cadre de l'examen de ces spécialités et 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.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous allez examiner trois dossiers dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. La première demande concerne celle d'ASPAVELI au dosage de 1 080 milligrammes sous forme de solution pour perfusion par voie sous-cutanée. Il s'agit d'une demande d'extension d'indication dans l'indication de l'AMM, à savoir chez les patients adultes atteints d'HPN qui ont une anémie hémolytique et qui sont naïfs de traitement par inhibiteur du complément. Il s'agit donc d'une demande en première ligne. Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique.

Pour rappel, la CT a déjà évalué cette spécialité en deuxième ligne. Il avait été octroyé un SMR important et une ASMR de niveau III dans un périmètre à l'époque de l'AMM, c'est-à-dire chez

les patients adultes anémiques après traitement par un inhibiteur du C5 d'au moins 3 mois uniquement en cas de taux d'hémoglobine inférieur à 10,5 grammes par décilitre.

Vous examinerez également la spécialité FABHALTA au dosage de 200 milligrammes, donc iptacopan sous forme de gélule. Il s'agit donc d'une demande de primoinscription sur les listes ville et hôpital. L'indication de l'AMM est la suivante : dans le traitement des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et présentant une anémie hémolytique.

Il s'agit donc d'une demande de prise en charge en première ligne, dans laquelle le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique et en deuxième ligne, dans laquelle le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau III, comme ASPAVELI. Cette spécialité a déjà fait l'objet d'un examen par la CT dans le cadre de l'accès précoce — qui a été accepté — dans l'indication du traitement de l'anémie hémolytique après un traitement par inhibiteur C5 pendant au moins 6 mois.

Enfin, vous examinerez également la spécialité VOYDEYA aux dosages de 50 et 100 milligrammes. Il s'agit donc de danicopan sous forme de comprimé pelliculé dans l'indication en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab chez les patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne avec une anémie hémolytique résiduelle. Il s'agit donc d'une demande en deuxième ligne. Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau III comme ASPAVELI. Cette spécialité s'est fait refuser sa demande d'accès précoce l'année dernière en décembre.

En ce qui concerne la stratégie thérapeutique de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, notamment les traitements spécifiques, je ne m'attarderai pas dessus puisque nous aurons également les interventions des experts sollicités, mais selon le PNDS de 2023, en plus des transfusions sanguines dans le cas d'anémies sévères et des traitements symptomatiques utilisés hors AMM, en première ligne, les patients reçoivent donc des inhibiteurs du complément C5. Ils sont deux, le SOLIRIS (eculizumab) et ULTOMIRIS, administrés par voie intraveineuse une fois toutes les 2 à 8 semaines.

En deuxième ligne, lorsqu'il y a une persistance de l'anémie, les patients reçoivent donc ASPAVELI administré par voie sous-cutanée deux à trois fois par semaine, et en dernier recours, les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques sont donc proposées pour les formes les plus sévères ou associées à une aplasie médullaire.

Pour les précédentes évaluations de la CT dans cette indication, comme dit plus tôt, il y a le SOLIRIS qui s'est fait octroyer un SMR important et une ASMR de niveau II dans la stratégie thérapeutique en 2007.

ULTOMIRIS s'est fait octroyer un SMR important et une ASMR de niveau IV par rapport à SOLIRIS. Ce sont les traitements en première ligne. Les spécialités ASPAVELI et FABHALTA reviennent donc pour une prise en charge en première ligne également. En deuxième ligne, c'est-à-dire après un inhibiteur du complément C5 précisément, ASPAVELI a été évalué par la CT et s'est fait octroyer un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie

thérapeutique. Dans cette ligne, VOYDEYA (le danicopan) et FABHALTA reviennent donc pour une primoinscription. Ce serait l'objet de l'examen aujourd'hui.

Ici, vous avez un schéma de la voie du complément. Les spécialités que vous examinerez aujourd'hui (iptacopan, danicopan et pegcetacoplan) sont des inhibiteurs proximaux de cette voie et les inhibiteurs distaux sont donc eculizumab et ravulizumab.

Pour ces spécialités, nous avons sollicité les expertises du Professeur David Michonneau, du Professeur Sylvie Chevret et du Docteur Etienne Lengliné qui sont présents aujourd'hui. Nous aurons également une contribution de l'association HPN France Aplasie Médullaire.

Je laisse la place pour l'association de patients.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT. - HPN France Aplasie Médullaire est une association non agréée, mais qui fait partie de l'Alliance maladies rares. Elle revendique 300 membres adhérents et 200 inscrits en forums privés, 1 200 sur Facebook et 1 000 sur Instagram. Elle rappelle qu'il y a 700 personnes atteintes d'HPN et 1 000 personnes atteintes d'aplasie médullaire.

En fin de compte, elle a fait trois contributions donc je vais lire la partie commune sur le fardeau de la maladie et après, je prendrai les parties spécifiques pour les trois médicaments concernés.

Ils ont fait une étude et 23 personnes ont répondu dont 20 atteintes d'HPN et 3 qui n'ont pas répondu complètement au questionnaire. C'est presque 8 femmes sur 10 personnes. Ils ont gradé l'impact en important, moyen et fort. Ce qui sort en premier, c'est la fatigue intellectuelle et physique, l'impact psychologique, l'impact sur l'activité de la vie quotidienne, sur la vie professionnelle. Tout cela est jugé majeur.

Viennent ensuite la vie affective, la vie sexuelle, la vie sociale avec un impact moyen, mais également sur les déplacements, et un impact moyen sur les aspects financiers. La douleur n'a pas été évaluée, même si elle est rapportée par les patients, évidemment avec des douleurs musculaires, articulaires, des tendinites et d'autres symptômes.

Dans les traitements, ils citent bien entendu l'ULTOMIRIS. Ce sont 68 % des répondants qui sont sur l'ULTOMIRIS, mais il en reste sur SOLIRIS avec même deux répondants qui ont cité le SOLIRIS pour être revenus au SOLIRIS. Évidemment, l'intérêt de l'ULTOMIRIS est la diminution des déplacements en milieu hospitalier, qui quand même constituent toujours une contrainte, mais qui offrent aussi aux patients une sécurité médicale. Ils disent que l'hospitalisation à domicile est un confort indéniable. Néanmoins, le passage à l'hôpital permet de bénéficier d'une consultation sur place. Malgré tout, l'attente à l'hôpital est quand même une grosse contrainte avec des déplacements liés aussi à une perte financière et à la prise d'une journée entière.

Ce que l'on peut citer aussi, c'est que les médicaments actuels peuvent manquer d'efficacité. Ils citent une usure des veines et je viens de parler des contraintes sur la vie quotidienne.

D'abord, en commun à l'ASPAVELI et au FABHALTA, l'association demande que soit précisé que le traitement soit répertorié en première intention. Elle demande pour les trois

médicaments, mais déjà pour celui-là, la nécessité que les patients en pédiatrie ou dans l'adolescence bénéficient des traitements simultanément à l'autorisation d'AMM.

Ils ont eu 2 patients qui ont répondu sous ASPAVELI. Ils sont satisfaits. Néanmoins, dans les contraintes, il faut conserver les flacons au frigidaire. Cela peut être un problème puisqu'il faut les transporter avec une glacière. Un des patients a signalé un problème lié à l'administration sous-cutanée, effectuée deux fois par semaine. Il est aussi cité une crainte de perte de suivi avec leur hématologue à l'hôpital et une préoccupation quant au risque d'hémolyse et de thrombose. Voilà pour ASPAVELI.

Pour FABHALTA, c'est une prise orale, il y a les mêmes commentaires sur le traitement de première intention et l'extension à la pédiatrie et aux adolescents. Il y a deux patients qui ont donné leur avis. Ils trouvent que ce traitement est moins contraignant, offrant des meilleurs taux d'hémoglobine, une administration orale plus facile, sans aucun effet secondaire. Un des participants mentionne le retour à une vie normale, et pas de visite à l'hôpital.

Il y a toujours le problème du stockage des médicaments en frigidaire et la peur d'oublier.

Ce qui est intéressant dans cette contribution, c'est un problème de conditionnement qui est mis en avant, puisqu'en fin de compte, la boîte est de 56 comprimés, donc c'est 28 jours. Ils dénoncent un problème de renouvellement parce que le pharmacien de ville se trouve en difficulté en lien avec le contrôle administratif de la PAM qui va demander qu'il y ait une prescription par mois sur 30 jours, alors que l'iptacopan est conditionné pour 28 jours.

Ils demandent donc à ce qu'il y ait une garantie que le traitement soit suffisant pour couvrir les 30 jours afin de permettre une gestion thérapeutique optimale. Ils ont peur qu'il y ait un retour difficile en cas d'oubli ou d'impossibilité ou d'indisponibilité.

Pour VOYDEYA, c'est la troisième contribution, avec la même remarque que précédemment, sauf en ce qui concerne la première ligne puisque là, ce n'est pas le sujet. 3 patients en ont

bénéficié. Il y a une appréciation positive et toujours la mention, quand même, du fait qu'il ne faut pas perdre le suivi et les interactions avec l'hématologue et l'équipe soignante.

Le mode d'administration par voie orale se révèle être pratique et peu contraignant.

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

M. le Dr MICHONNEAU.- Est-ce que vous avez une préférence pour discuter d'un médicament plutôt que d'un autre en premier ? Pas forcément ?

Mme MASIA, pour la HAS.- On va peut-être d'abord faire la présentation du dossier en première ligne, Pierre, comme on le fait d'habitude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

M. le Dr MICHONNEAU.- Je vais commencer par réintroduire rapidement cette pathologie que vous commencez à bien connaître. L'HPN est une pathologie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques, avec une mutation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Excusez-moi, notre chef de projet n'a pas tout présenté donc nous allons reprendre. Je vous repasse la parole juste après, excusez-moi. Nous n'avons pas repris produit par produit.

Un chef de projet, pour la HAS.- Rapidement, je vais présenter les spécialités qui viennent en première ligne. Je vais commencer par ASPAVELI, le pegcetacoplan, qui s'administre par voie sous-cutanée en monothérapie. L'extension d'indication est dans le traitement de l'HPN chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément. L'étude pivot pour cette demande est l'étude PRINCE, une étude qui a principalement été menée dans des pays asiatiques.

Le schéma de l'étude est le suivant. Il s'agit d'une étude de phase 3 de supériorité, randomisée 2 : 1, en ouvert, comparative versus soins de support, excluant les inhibiteurs de C5, chez 53 patients atteints d'HPN, naïf d'inhibiteurs du complément depuis au moins 3 mois. La supériorité a été démontrée sur les deux critères de jugement principaux, à savoir la stabilisation du taux d'hémoglobine à 26 semaines et la variation du taux de LDH par rapport à l'inclusion à 26 semaines.

La supériorité a également été démontrée sur les critères de jugement secondaire hiérarchisés suivants, qui sont des critères biologiques : l'absence de transfusion, le taux de réticulocytes, le taux de recours à la transfusion ou avec diminution du taux d'hémoglobine supérieur à 1 grammes par décilitre par rapport à l'inclusion, et le nombre médian de culots globulaires transfusés entre l'inclusion et 26 semaines.

Il faut également noter que la variation du score FACIT-fatigue n'était pas sortie statistiquement significative.

Les critères de qualité de vie étaient exploratoires dans cette étude. En ce qui concerne la tolérance, pour les effets indésirables totaux, 71 % des patients ont rapporté un effet indésirable dans le groupe traité versus 66,7 % dans le groupe comparateur et 8 % des patients

dans le groupe traité ont rapporté un effet indésirable grave versus 16 % dans le groupe comparateur. Le profil de tolérance est cohérent avec le profil qui est déjà connu, donc marqué notamment par des réactions au site d'injection à hauteur de 34,8 %.

En ce qui concerne les hémolyses, aucune n'a été rapportée pendant la phase principale de 26 semaines et 3 hémolyses modérées ou sévères ont été rapportées pendant la phase de suivi. Aucun cas de thrombose n'a été rapporté dans l'étude.

Pour les points de discussion sur cette étude, il s'agit d'une étude pivot versus soins de support avec un faible effectif et une supériorité qui a été démontrée uniquement sur des critères biologiques. Il y avait l'absence de comparaison directe versus les inhibiteurs de C5, donc des comparateurs cliniquement pertinents, ce qui est difficilement justifiable notamment du fait que ce sont des traitements de référence en première ligne en France qui étaient disponibles à la date de la conduite de l'étude.

L'étude pivot en deuxième intention, notamment qui a été conduite dans les pays où les anti-C5 sont disponibles, montre bien que cette comparaison était possible. Cette comparaison a également été faite dans le cas d'ULTOMIRIS. On ne peut donc pas écarter la possibilité d'une perte de chance pour les patients.

La MAIC fournie par le laboratoire comparant pegcetacoplan aux inhibiteurs de C5 était jugée non recevable par l'experte méthodologiste qui a été sollicitée, Sylvie Chevret. Je vais d'abord présenter l'ensemble des études des données en première ligne et je passerai la parole aux experts pour présenter leur rapport.

Ensuite, nous avons la spécialité FABHALTA, donc iptacopan, qui s'administre par voie orale en monothérapie. L'indication est dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et présentant une anémie hémolytique.

L'étude pivot sur laquelle se base cette demande est l'étude APPOINT-PNH qui a également été menée dans plusieurs pays, notamment asiatiques. La France est un pays qui a été retenu pour l'étude. Il s'agit d'une étude de phase 3 en ouvert, monobras, menée chez 40 patients atteints d'HPN et naïfs d'inhibiteurs du complément. Le critère de jugement principal était l'augmentation du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 2 grammes par décilitre sans transfusion à 24 semaines. Le taux rapporté dans l'étude était de 92 % chez 33 patients évaluable.

Les critères de jugement secondaires dans cette étude étaient exploratoires. Ils supportent l'efficacité notamment sur des critères biologiques. Les critères de qualité de vie également étaient exploratoires. 92,5 % des patients rapportaient des effets indésirables et 20 % des patients rapportaient un effet indésirable grave. Le profil de tolérance était notamment marqué par des céphalées, des infections de Covid-19, des infections des voies respiratoires supérieures, la diarrhée, les douleurs abdominales et la constipation. Trois événements de type hémolyse ont été rapportés au cours de l'étude chez les 40 patients.

En ce qui concerne les points de discussion, nous avons une étude sans comparateur cliniquement pertinent, cette fois-ci une étude pivot monobras avec des données descriptives et en faible effectif. L'absence de comparaison directe versus les inhibiteurs de C5 est

difficilement justifiable dans ce cas, ne permettant pas d'écarter une perte de chance pour les patients.

Le laboratoire a également fourni une MAIC pour comparer iptacopan aux inhibiteurs de C5. Elle est également jugée non recevable par l'experte méthodologiste qui a été sollicité, Sylvie Chevret.

Je laisse maintenant la parole au Professeur Michonneau pour nous présenter son rapport et ensuite aux professeurs Chevret et Lengliné.

M. le Dr MICHONNEAU. - Je vais commencer par les deux médicaments de première ligne, qui sont ASPAVELI et FABHALTA.

Pour reprendre ce que je commençais à resituer sur la pathologie, l'HPN est une pathologie acquise clonale des cellules souches hématopoïétiques qui est liée à une mutation du gène PIG-A qui va entraîner une sensibilité accrue des hématies vis-à-vis de l'activation spontanée du complément ou à la faveur d'événements déclenchants comme les infections et les grossesses.

C'est une pathologie dont la prévalence est d'à peu près 1 personne sur 80 000 en Europe qui touche plutôt des sujets jeunes avec une petite prédominance féminine.

Cette pathologie est associée à une morbidité et une mortalité importantes avant les anticompléments, avec d'abord d'une part des besoins transfusionnels importants de ces patients qui nécessitaient des hospitalisations répétées, courtes mais fréquentes, avec une altération de la qualité de vie et des risques d'hémochromatose secondaire post-transfusionnelle, et surtout, ce qui met en jeu leur pronostic vital, le risque de complications thrombotiques graves qui peuvent toucher des sites multiples et atypiques. Ce sont des patients qui peuvent tout à fait présenter des thromboses mésentériques, des syndromes de Budd-Chiari, des thromboses veineuses cérébrales ou plus classiquement des phlébites et des embolies pulmonaires.

Cette pathologie est aussi associée à des symptômes de fatigue chronique avec une perte de la qualité de vie, des troubles digestifs, des troubles érectiles, très fréquemment historiquement des insuffisances rénales chroniques avec tous les risques de mortalité indirecte associés à une insuffisance rénale.

Enfin, c'est une pathologie qui peut se compliquer, à moyen ou à court terme, d'évolutions vers des aplasies médullaires et à plus long terme vers des évolutions clonales, en particulier des syndromes myélodysplasiques ou des leucémies aiguës. Ce risque n'est pas modifié par les traitements dont on parle actuellement. Cela reste un risque réel et donc avec une nécessité de suivi à vie de ces patients par leur hématologue.

Effectivement, on l'a entendu dans la lettre des associations de patients, il y a une crainte vis-à-vis de cette rupture de suivi.

Cette pathologie a été révolutionnée par l'apparition des inhibiteurs de C5, la partie terminale du complément, que sont l'eculizumab et le ravulizumab, puisque cela a permis à la fois une

amélioration de leur symptomatologie, du risque thrombotique, mais également, dans des études plus récentes, de leur survie.

L'essai initial a été l'essai TRUMPH dans le New England en 2006, sur l'eculizumab, qui a permis d'obtenir l'ASMR II. Cela a été un traitement qui a été proposé à la majorité des patients qui avaient des besoins transfusionnels ou une anémie symptomatique.

On a eu une deuxième étude qui a permis l'introduction du ravulizumab. C'est un traitement qui permet de faire des injections plus espacées, tous les 2 mois au lieu de toutes les 2 semaines, et qui est également disponible en première ligne.

La particularité de l'HPN est que c'est une pathologie liée avant tout à une hémolyse intravasculaire des hématies du fait de la formation du complexe d'attaque membranaire qui implique le C5. Ce mécanisme est bloqué par les traitements de première ligne que sont l'eculizumab et le ravulizumab, mais sous ces traitements, on a vu apparaître des hémolyses persistantes qui sont liées à l'opsonisation des hématies par la partie précocée du complément, notamment par le C3, qui est responsable d'une phagocytose des hématies et d'une hémolyse intratissulaire qui devient le mécanisme probablement principal en cas de persistance d'une anémie hémolytique chez les patients traités par un anti-C5.

Il y a un vrai besoin chez les patients qui sont traités par les anti-C5, puisqu'on a deux études principalement, une étude de Debureaux en 2021 et plus récemment une étude de Kelly dans Blood, en 2024, qui ont montré qu'on a à peu près 30 à 40 % dans l'étude de Debureaux et 26,7 % dans l'étude de Kelly de patients qui conservent des besoins transfusionnels sous inhibiteur de C5, donc des patients qui vont être insuffisamment bloqués sur le plan du complément et qui vont continuer à hémolyser, ce qui va être source à la fois d'une fatigue importante et d'hospitalisations itératives pour des transfusions.

Ces patients qui sont en échec d'une première ligne par anti-C5 ont plusieurs possibilités thérapeutiques qui sont disponibles maintenant. On a le pegcetacoplan, qui a été proposé en deuxième ligne suite à une étude PEGASUS dans le New England en 2021, avec un long terme qui a été publié en 2022. C'est donc le traitement sous-cutané disponible à la place des anti-C5 en deuxième ligne, qui va inhiber la fraction C3 du complément.

Plus récemment, on a deux autres études pour la deuxième ligne, l'étude ALPHA publiée en 2023 pour le danicopan (VOYDEYA), qui est un inhibiteur du facteur D, et l'iptacopan (FABHALTA) avec l'essai APPLY PNH dans le New England en 2024.

Tous ces traitements sont des inhibiteurs proximaux qui vont donc bloquer également l'opsonisation et donc l'hémolyse intratissulaire, avec, dans toutes ces études, des résultats assez convaincants en termes d'efficacité chez les patients en échec d'une première ligne.

Pour revenir aux indications de première ligne, en commençant par ASPAVELI (pegcetacoplan), c'est un médicament qu'on avait déjà discuté pour la deuxième ligne et qui revient cette fois avec l'essai PRINCE et une demande d'extension d'AMM, avec comme intitulé l'indication dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les

patients adultes qui ont une anémie hémolytique. On ouvre donc la possibilité de le prescrire en première et deuxième ligne.

C'est un essai de phase 3, multicentrique, qui est contrôlé contre la prise en charge usuelle dans les pays où il a été ouvert, c'est-à-dire essentiellement les transfusions et la supplémentation vitaminique ou en fer chez les patients.

Il était sur 26 semaines avec des patients adultes qui avaient des critères d'inclusion relativement classiques, c'est-à-dire un taux de LDH supérieur à 1,5 fois la normale, un diagnostic d'HPN confirmé en cytométrie avec un clone d'au moins 10 %, des taux d'hémoglobine diminués, pas de carence associée, et des patients qui n'avaient pas d'aplasie médullaire sévère associée, puisque le taux de plaquettes et le taux de neutrophiles devaient être supérieurs respectivement à 50 000 et 500 par millimètre cube. Ces patients devaient également avoir été vaccinés contre les germes encapsulés, pour lesquels il y a un risque d'infection accru avec les inhibiteurs du complément.

Les patients étaient randomisés en proportion 2 pour 1 dans le bras expérimental pegcetacoplan versus soins de support, pendant 26 semaines, avec la possibilité de recevoir le pegcetacoplan pour les patients du groupe soins de support en cas d'échec du critère de jugement principal qui était la stabilisation du taux d'hémoglobine et la réduction du taux de LDH par rapport à l'inclusion.

C'est une étude qui a été réalisée principalement dans des pays qui n'ont pas accès aux anti-C5 notamment en Asie et en Amérique du Sud. On a déjà un premier biais, quelque part, sur la population qui a été testée, puisqu'on ne peut pas exclure formellement qu'il y ait un certain nombre de différences dans la prise en charge, dans les critères diagnostiques et surtout dans la génétique, sur la réponse au traitement.

Les critères de jugement secondaires, c'était des choses assez classiques aussi. C'est la réponse de l'hémoglobine définie par une augmentation de 1 gramme, la variation du nombre de réticulocytes et du taux d'hémoglobine à 26 semaines et un certain nombre d'autres critères secondaires que je ne vais peut-être pas détailler, mais qui étaient pertinents dans l'ensemble et qui concernaient les besoins transfusionnels, les scores de fatigue et de qualité de vie et la normalisation de la biologique.

Dans cette étude, on a 53 patients qui ont été inclus, 35 dans le bras pegcetacoplan et 18 dans le bras soins de support, dont 11 qui ont dû finalement recevoir le traitement de secours par pegcetacoplan. Ce sont quand même des patients qui présentaient des formes assez avancées d'HPN. On le voit avec les antécédents de thrombose chez pratiquement 10 % des patients, et une aplasie médullaire néanmoins chez presque 20 % des patients (18,9 %) qui a priori n'étaient pas des aplasies médullaires sévères puisque cela faisait partie des critères d'exclusion, mais qui étaient quand même des patients qui avaient potentiellement d'autres

cytopénies associées, et un taux d'hémoglobine moyen à 9,2 grammes au moment de l'inclusion.

Les critères de jugement principaux ont été atteints, avec une stabilisation du taux d'hémoglobine chez 85,7 % des patients du groupe pegcetacoplan contre 0 dans le bras soins de support, et une diminution significative du taux de LDH à 26 semaines.

Parmi les critères secondaires qui étaient atteints, on notait également l'indépendance transfusionnelle chez 91 % des patients du bras pegcetacoplan contre 5,6 % dans le bras soins de support.

On a également des scores d'amélioration de la qualité de vie dès la semaine 4 qui se maintiennent jusqu'à la semaine 26.

On a un profil de tolérance qui est bon, avec des effets indésirables graves qui restent rares, de l'ordre de 8 %, et qui a priori, d'après le dossier du médicament, ne sont pas liés au traitement expérimental. Les principaux effets secondaires qu'on voit associés au pegcetacoplan en première ligne sont les mêmes qu'en deuxième ligne. Ce sont essentiellement des réactions au point d'injection, des troubles nutritionnels et des troubles musculosquelettiques. On a donc un profil de tolérance globalement bon et un traitement qui est efficace chez les patients qui sont naïfs d'autres traitements.

Après, les principales limites de cette étude, et cela a déjà été évoqué lors de la présentation précédente, c'est l'absence de comparaison au traitement de référence, qui est quelque chose qui manque vraiment et qui fait que finalement, on a un traitement qui est efficace en première ligne par comparaison aux transfusions, qui était la situation en France en 2006 avant l'arrivée de l'eculizumab, mais on n'a pas de données comparatives par rapport au traitement de référence en France qui va être soit l'eculizumab, soit le ravulizumab en première ligne.

Le deuxième biais, ce sont les spécificités de ces populations de patients qui sont principalement issus d'Asie et d'Amérique du Sud. On peut toujours se poser la question de la variabilité génétique ou des différences qui pourraient faire que les conclusions de l'étude PRINCE ne s'appliquent pas forcément à des patients d'autres pays.

Le dossier fournit également une comparaison indirecte des patients de l'étude PRINCE avec ceux de l'étude d'ALEXION, l'étude PNH-301, l'étude de non-infériorité du ravulizumab versus l'eculizumab qui avait permis de montrer que le ravulizumab était a priori aussi efficace que l'eculizumab en première ligne. Ce sont des patients qui ont été appariés sur la base de l'origine ethnique asiatique, sur l'âge, le sexe féminin, le score de l'EORTC à l'inclusion. Vous voyez qu'au final, on a 24 patients de l'essai PRINCE qui sont comparés à 125 de l'étude ravulizumab, ou 22 patients de l'essai PRINCE comparés à 121 patients traités par eculizumab.

Cela reste à mon avis insuffisant pour conclure quoi que ce soit en termes de comparaison entre les anti-C5 et le pegcetacoplan, malgré le score de propension, mais je pense que peut-être le professeur Chevret reviendra dessus. On a des populations qui restent différentes, notamment pour la proportion de patients caucasiens, le taux de LDH et même le score de santé générale de l'EORTC. Ce sont donc des populations qui ne sont pas strictement

comparables.

On peut simplement dire que la conclusion fournie par le laboratoire est qu'il y a une amélioration plus importante du taux de LDH et d'hémoglobine, des besoins transfusionnels et du pourcentage d'épisodes hémolytiques par rapport à l'eculizumab ou ravulizumab, mais avec des limites méthodologiques qui font qu'à mon sens, on peut difficilement conclure formellement, en tout cas retenir cette conclusion sur une simple comparaison indirecte.

En termes d'apport du médicament, on a déjà évoqué la stratégie de première ligne qui actuellement repose essentiellement sur les anti-C5, donc l'eculizumab, avec une perfusion tous les quinze jours qui est en train de céder sa place de plus en plus au ravulizumab avec une perfusion tous les deux mois, du fait du confort que cela apporte aux patients en termes de nombre d'hospitalisations. Même si ces traitements sont maintenant disponibles en HAD, cela reste une contrainte puisqu'il faut faire les perfusions qui prennent quand même un peu de temps. C'est une contrainte organisationnelle pour les patients, et le fait de pouvoir faire des injections tous les deux mois a aussi allégé leur parcours de soins, mais cette stratégie laisse quand même environ 30 % des patients avec une anémie résiduelle qui nécessite des transfusions qui peuvent être responsables d'une fatigue importante.

En deuxième ligne, on a déjà évoqué le pegcetacoplan, le pegcetacoplan, l'iptacopan et le danicopan.

En première ligne, on peut dire actuellement qu'il n'y a pas d'essai clinique qui a comparé le traitement de référence (les anti-C5) avec les inhibiteurs du complément, que les données sur le pegcetacoplan fournies par le laboratoire suggèrent qu'il peut être une alternative thérapeutique aux anti-C5 chez les patients qui n'auraient pas accès à ces traitements, mais nous n'avons aucune comparaison indirecte par rapport au bras comparateur de référence qui devrait être l'eculizumab ou le ravulizumab.

C'est un traitement administré par injection deux à trois fois par semaine en sous-cutané à domicile, le plus souvent, après une période d'éducation thérapeutique, qui apporte un certain confort pour le patient, puisqu'il devient plus autonome pour l'administration du traitement, mais avec parfois des patients qui peuvent être aussi inquiets de ce mode d'administration et de la certitude qu'ils peuvent avoir sur la qualité de l'injection qui est faite.

C'est une amélioration pour les patients. En première ligne, on n'a pas de données qui permettent vraiment de conclure par rapport au traitement de référence. La deuxième ligne, je pense qu'on en reparlera après.

La population cible, c'est ce qu'on a déjà dit, est la population traitée actuellement avec les anti-C5. En première ligne, cela représente à peu près entre 500 et 700 patients. On n'a pas de chiffre extrêmement précis. C'est probablement plutôt aux alentours de 500 patients actuellement qui seraient potentiellement éligibles à un traitement de première ligne. À mon

sens, pour le moment, en tout cas, on a assez peu de données en dehors du fait que ce traitement pourrait être une alternative chez les gens qui n'ont pas accès aux anti-C5.

Une deuxième chose qui va s'appliquer au prochain médicament, c'est qu'en cas d'échec d'une première ligne par pegcetacoplan, on n'a absolument aucune donnée disponible pour savoir comment traiter les patients en deuxième ligne.

On a des données sur la deuxième ligne après un échec d'un anti-C5, mais actuellement, si on utilise en première ligne un anti-C3, un anti-B ou un anti-D, on ne sait pas quelle est la bonne stratégie thérapeutique à proposer à ces patients en deuxième ligne. Cela peut être également problématique, puisque l'accès à la première ligne de ces traitements risque de créer un besoin, en tout cas une inconnue, sur la deuxième ligne. Voilà en résumé pour le premier, pour pegcetacoplan.

En ce qui concerne le deuxième traitement, iptacopan, je ne vais pas reprendre ce que je viens d'introduire sur les stratégies thérapeutiques.

Je vais aller directement aux données qui sont fournies par le dossier du médicament, par le laboratoire. Le deuxième médicament, l'iptacopan (FABHALTA) est un médicament pour lequel on avait déjà l'essai APPLY qui avait été évalué en deuxième intention. Il comparait en ouvert l'iptacopan versus les inhibiteurs de C5, une étude randomisée, multicentrique chez des patients qui présentaient une anémie après trois mois de traitement par anti-C5. Le laboratoire fournit maintenant les résultats de l'essai APPOINT-PNH, un essai de phase 3 monobras avec l'utilisation d'iptacopan en première intention chez des patients naïfs de tout traitement inhibiteur du complément.

L'essai APPOINT évaluait iptacopan à la dose de 200 milligrammes deux fois par jour chez les patients naïfs de tout inhibiteur avec comme objectif d'atteindre une augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 grammes par décilitre sans transfusion sur une période de 24 semaines qui était prolongée de 24 semaines supplémentaires.

Les critères d'inclusion étaient relativement classiques. Cela concernait des patients adultes qui avaient été vaccinés contre les germes encapsulés, donc Haemophilus, méningocoque et pneumocoque, avec un diagnostic de HPN confirmé par la même méthode qui est la cytométrie, avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 grammes sur une période d'au moins 2 à 10 semaines pour les patients n'ayant pas reçu de transfusion ou par une mesure du taux d'hémoglobine au moment de l'inclusion pour les patients qui avaient déjà été transfusés, et un taux de LDH supérieur à 1,5 fois la normale.

La population évaluée dans cette étude est aussi un peu différente de la population traitée en France. Là aussi, c'est un essai qui a été ouvert principalement dans des pays asiatiques, donc qui n'avaient pas accès aux anti-C5 en première ligne. Il n'y a pas de groupe comparateur qui permette d'évaluer l'iptacopan par rapport aux traitements de référence, comme on l'a déjà

dit, qui est l'eculizumab ou le ravulizumab. On tombe donc un peu dans le même problème que dans l'étude précédente.

Les patients asiatiques représentent à peu près deux tiers des inclusions dans cet essai. Là, on avait quelques patients qui pouvaient venir d'Europe, notamment de France ou d'Allemagne, mais cela n'enlève pas le fait qu'il n'y a pas le comparateur de référence.

Le critère de jugement principal est pertinent, il n'y a pas de souci là-dessus. C'est le pourcentage de patients qui ont obtenu une augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 grammes par décilitre sur 3 des 4 mesures effectuées au moment de l'évaluation entre le jour 126 et le jour 168 par rapport à l'inclusion, en l'absence de transfusion. Il y avait un certain nombre de critères de jugement secondaires qui sont un peu toujours les mêmes, c'est-à-dire l'indépendance transfusionnelle, la normalisation ou la variation des paramètres biologiques et puis les scores de fatigue et de qualité de vie. Il y a également la survenue d'accident vasculaire majeur.

Cette étude a inclus 40 patients, 39 en phase d'extension, avec une proportion importante de patients issus de pays d'Asie. C'est un peu particulier aussi. Le seuil transfusionnel pour l'inclusion était différent par rapport aux patients non asiatiques. Il y a des différences de pratique dans ces pays vis-à-vis de la décision de transfuser un patient. Ce n'est pas susceptible d'influencer le critère de jugement principal, mais cela peut potentiellement impacter certains des critères de jugement secondaires. De mémoire, c'était entre 6 et 9 grammes dans les pays asiatiques et entre 7 et 10 pour les pays européens. En tout cas, il y avait une petite différence sur les seuils transfusionnels.

Sur 33 patients évaluable, on en a 92 % qui ont atteint le critère de jugement principal, donc qui ont une augmentation d'au moins 2 grammes par décilitre du taux d'hémoglobine. Parmi les critères secondaires, 62,8 % des patients ont atteint un taux d'hémoglobine à plus de 12 grammes et 100 % sont en indépendance transfusionnelle. Il n'y a pas eu d'événement hémolytique grave ou d'événement thrombotique rapporté sur la période de l'étude.

Ce sont des résultats qui sont intéressants, qui sont prometteurs, mais encore une fois, nous n'avons pas de comparaison avec le traitement de référence.

La deuxième chose fournie par le laboratoire, c'est une comparaison indirecte, encore une fois, APEX. C'est une comparaison avec les données de registre de l'hôpital Saint-Louis et de l'hôpital Saint James en Grande-Bretagne, avec comme critère de jugement principal le pourcentage de patients qui ont obtenu une augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 grammes par rapport à l'inclusion entre le jour 100 et le jour 200 en l'absence de transfusion.

Ce sont les mêmes critères d'inclusion qu'APPOINT, avec des patients qui ont été traités entre 2007 et 2022. Ils ont aussi utilisé un score de propension pour essayer de réduire le biais de comparaison entre les deux groupes, qui diffèrent quand même par la date du diagnostic, donc potentiellement aussi par l'ancienneté de la maladie au moment de l'inclusion. Ils ont tenu compte des besoins transfusionnels antérieurs, mais cela ne couvre que partiellement ce

biais potentiel. Eux aussi suggèrent dans leur conclusion qu'iptacopan ferait mieux que les inhibiteurs de C5 en première ligne sur la base de cette comparaison indirecte.

Ce sont des conclusions qui sont quand même à prendre avec des pincettes du fait de la méthodologie sous-jacente, avec un risque de biais qui n'est pas nul, qui est lié à la nature des données du bras contrôle. Ce sont des données de registre, donc qui sont potentiellement plus biaisées que celles d'une étude randomisée, avec des différences potentielles entre les deux bras. Les patients APEX viennent exclusivement de France et de Grande-Bretagne, avec des pratiques médicales qui peuvent être aussi un peu différentes, des systèmes de santé différents, et l'ancienneté de la maladie des patients du groupe APEX.

Je pense qu'il est difficile de conclure sur la base de cette comparaison indirecte sur la comparaison entre l'iptacopan et les anti-C5. Ce qu'on peut dire de l'aspect de ce médicament, c'est que comme pour le précédent, c'est un médicament qui montre son efficacité en première ligne chez des patients qui n'auraient pas accès aux inhibiteurs de C5, qui pose également le problème, en cas d'échec d'une première ligne par iptacopan, de la stratégie thérapeutique à proposer aux patients en deuxième ligne. Puisque là encore, il n'y a pas eu d'étude qui permette de proposer des stratégies thérapeutiques adéquates sur les gens qui seraient en échec de l'iptacopan en première ligne.

Si on s'arrête sur la première ligne, je peux faire une pause là. J'avais quand même également un commentaire par rapport au troisième médicament, qui est le VOYDEYA. Je ne sais pas si je peux le faire à ce moment-là vis-à-vis de la première ligne, sur danicopan.

C'est simplement sur l'intitulé de l'AMM sur VOYDEYA. Je trouve que l'AMM laisse une petite ambiguïté par rapport à l'indication en première ou en deuxième ligne, puisqu'on précise qu'il y a une indication à danicopan chez des patients qui ont une anémie hémolytique résiduelle. Or, elle ne précise pas si cette anémie hémolytique résiduelle fait suite à un antécédent de traitement par anti-C5 ou à un autre traitement comme les soins de support.

Si j'en parle dès maintenant, c'est que je pense qu'il faudrait quand même préciser, dans l'AMM de VOYDEYA, que l'on parle d'anémie résiduelle secondaire à un traitement par anti-C5. C'est simplement un petit commentaire pour bien clarifier le fait qu'on n'a absolument aucune donnée fournie sur l'utilisation en première ligne pour le danicopan.

(M. le Pr Pierre Cochat quitte la séance. La présidence est assurée par M. le Pr Michel Clanet.)

M. le Pr ENGLINE, Vice-Président. - Oui, je suis d'accord avec toi. L'intitulé de l'AMM est sujet à des interrogations. Je pense que le terme « résiduel » sous-entend en effet chez des patients précédemment traités par anti-C5, probablement, mais ce n'est pas spécifié comme cela. Peut-être qu'il faut en effet qu'on se positionne sur les patients qui ne sont pas dans l'indication « précédemment traités par un anti-C5 ». Je pense qu'on fera une restriction quand on l'évaluera dans le cadre de la deuxième ligne.

Si vous voulez, j'enchaîne. Je vais aller très vite parce que tout a été dit. Je vais juste peut-être donner quelques compléments sur le fait que l'apparition d'eculizumab a été une révolution

pour ces patients-là. C'était au début des années 2000 avec un essai de phase 3 qui avait été fait à l'époque contre placebo chez des patients qui étaient transfusés.

Plus tard, on a vu le ravulizumab qui s'est comparé à l'eculizumab également dans une étude comparative versus eculizumab. C'était un essai de non-infériorité sur un critère de besoin transfusionnel et de contrôle de l'hémolyse. Il me semble qu'il y a plus de 200 patients qui étaient inclus dans cette étude de non-infériorité. ULTOMIRIS avait eu une ASMR IV compte tenu de la réduction du nombre d'injections, mais cela montre qu'une étude comparative en première ligne chez des patients naïfs est faisable. En tout cas, elle a pu être faite récemment.

L'indication à commencer un traitement, selon le PNDS, c'est d'avoir une hémolyse responsable d'une anémie nécessitant un support transfusionnel. Là aussi, je voulais juste souligner le fait que les études qui nous sont présentées en première ligne n'ont pas inclus que des patients qui avaient un besoin transfusionnel, comme c'était le cas pour les études eculizumab au début des années 2000. Cela pose aussi éventuellement un problème de transposabilité des résultats à des populations que l'on aurait envie de traiter en France.

Après, sur l'étude PRINCE, les commentaires ont été faits. Les patients pouvaient être inclus avec une anémie non symptomatique a fortiori sans besoin transfusionnel, ce qui ne correspond pas forcément au besoin médical, ou en tout cas aux indications actuelles de bloquer le complément selon le PNDS, même s'il y avait potentiellement des patients qui avaient une nécessité d'être traités pour des thromboses. En fait, le vrai problème, c'est l'absence de comparaison au traitement standard qui n'était pas justifiée autrement par le fait que le traitement n'était pas disponible dans les pays où l'étude a été conduite, mais cette comparaison était possible. D'ailleurs, ULTOMIRIS l'avait fait en 2020.

Cela ne nous permet pas d'être certains que le traitement n'est pas inférieur au fait de commencer par un blocage du complément terminal. Sur pegcetacoplan en première intention, je pense que c'est compliqué de lui donner une place dans la stratégie compte tenu des données que l'on a.

Sur FABHALTA, donc APPOINT-PNH, ce n'est pas une étude randomisée contre des soins de support, mais c'est une étude monobras. De la même façon, on n'a pas de comparaison. Cela a été dit. C'est parmi les patients inclus dans cette étude avaient une HPN qui évoluait depuis 5 ans, avec des taux d'hémoglobine médians à 8 grammes. Certains étaient transfusés dans les 12 mois précédents et d'autres n'étaient pas transfusés.

On peut s'interroger d'une part quant à savoir s'il n'y avait pas des patients inclus dans cette étude qui auraient dû être traités par anti-C5 préalablement. On peut se demander pourquoi les patients qui étaient transfusés dans l'année qui précédait leur inclusion n'étaient pas traités par anti-C5. Est-ce que c'est en effet l'accessibilité au traitement ?

D'autre part, il y avait certains patients qui n'étaient pas transfusés, donc on peut se demander s'ils avaient vraiment une indication à avoir un blocage du complément, en tout cas selon ce

qui est recommandé actuellement. Je pense qu'il y a un problème de définition de la population d'inclusion.

Ensuite, sur l'hypothèse qui est faite, les critères de jugement sont valides. On les a déjà discutés plusieurs fois en commission. Ils font une hypothèse que 40 % des patients seront répondeurs, mais cela ne tient pas compte des taux de réponse qui sont attendus sous anti-C5. Ils ne font même pas dans les études monobras une hypothèse versus les traitements habituels. C'est tout ce que je voulais dire sur FABHALTA.

C'est la même critique qui est qu'on ne peut pas, avec ces données-là, être certain que le traitement n'est pas inférieur à un traitement par ULTOMIRIS ou SOLIRIS en première intention.

Je voulais peut-être rappeler que l'on avait discuté de ce risque, puisqu'on pourrait dire que de façon théorique, bloquer le complément proximal fait que l'on agit sur les deux mécanismes d'emblée, donc que théoriquement, c'est mieux. Néanmoins, il y a un risque qui avait été identifié, d'expansion du clone HPN. C'est-à-dire que quand on bloque le complément de façon proximale, on a plus de globules rouges circulants qui sont HPN par un mécanisme de pression de sélection, donc qui vont être sensibles à un non-blocage du complément.

Théoriquement, des événements hémolytiques plus graves pourraient survenir si on bloque d'emblée le complément proximal. Tout cela ne m'encourage pas à donner un SMR suffisant pour les patients qui ne sont pas traités préalablement pendant au moins 6 mois par un anti-C5.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret, pour la première ligne ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce sont des comparaisons indirectes dont David Michonneau a déjà parlé. Elles sont différentes parce que sur le premier, sur ASPAVELI, comme ils ne disposaient pas de données individuelles sur l'essai 301 qui a été choisi, qui comparait ravulizumab et eculizumab, ils ont fait un appariement qu'on appelle une MAIC, ajustée par appariement à partir des données agrégées de cet essai qui est publié.

J'avais une question à poser, déjà, parce que je ne trouvais pas cela clair dans cette étude. Pourquoi, alors qu'on parle de malades de première ligne, était mis en avant le fait que les traités de l'essai PRINCE devaient être naïfs d'anti-C5 dans les 3 mois, alors que les contrôles sont naïfs sur tout le suivi ? Ça m'a un peu interpellée.

Effectivement, comme il n'y a pas de comparateur commun, puisque l'essai PRINCE était versus standard of care et l'autre comparait les deux molécules entre elles, c'est une MAIC non ancrée.

Comme il n'y a pas de comparateur commun, en dehors de l'hypothèse d'absence d'hétérogénéité habituelle entre essais pour les comparaisons indirectes, il faut prendre en compte tous les facteurs pronostiques et pas seulement les modificateurs d'effet.

Le laboratoire a fait un travail assez exhaustif de recherche dans la littérature des modificateurs d'effet et des variables pronostiques. Malheureusement, tous ces

modificateurs d'effet qui sont présentés comme étant mis en évidence dans la littérature ne sont pas pris en compte dans leur analyse, donc on a presque envie de s'arrêter maintenant, puisque de toute façon, cela veut dire que l'on suppose que les groupes sont échangeables sur des facteurs sans s'assurer dès le départ qu'ils le sont et sans se donner les moyens de les équilibrer.

En plus, j'ai oublié de le dire, mais c'est valable sur les deux, vous avez vu que les effectifs sont tout petits chez les traités donc de toute façon, on est à la limite de la faisabilité et de l'intérêt de ces méthodes sur des échantillons traités aussi petits.

Enfin, comme l'a dit David, il y a des différences qui persistent entre les groupes sur des facteurs pronostiques ou des modificateurs d'effet.

Du fait de ces petits échantillons, on aboutit à des tailles effectives d'échantillons qui sont inférieures à 30, qui sont de 21 ou de 24 selon la comparaison, et qui conduisent de toute façon à mettre en cause la stabilité des estimations qui sont fournies.

Enfin, il n'y avait même pas de statistiques d'équilibre obtenues entre les groupes puisqu'ils se sont contentés de donner des tests statistiques qui, dépendant de la taille des échantillons, favorisent la non-démonstration de différences de toute façon.

Sur la diapositive suivante, c'est FABHALTA. La situation est différente parce qu'ils ont accès aux données individuelles de contrôle, puisqu'ils ont pris des contrôles de vie réelle issus du registre RIME français et d'un registre anglais de Leeds.

Ils ont donc pu effectuer non pas une MAIC mais un contrôle de la différence des groupes à l'inclusion via une pondération inverse en pondérant par la probabilité de recevoir le médicament. Ce que je voulais dire, c'est qu'en revanche, le point positif, c'est le fait d'avoir une comparaison avec des contrôles pour lesquels on dispose de données individuelles. Cela me semble intuitivement compréhensible que c'est plus informatif que d'avoir uniquement des données agrégées.

Ils ont utilisé en plus une méthode qui n'est pas très bien rapportée dans le document écrit — en tout cas, cela dépend des endroits —, qui est parfois en désaccord avec la publication qu'ils citent, mais qui est un estimateur doublement robuste, ce qui fait que c'est encore un point positif.

Les limites que je vois sont les suivantes. C'est le fait que les contrôles de vie réelle, même s'ils sont mis en avant actuellement comme quelque chose de formidable, sont quand même moins simples à gérer pour des comparaisons indirectes, que ce soit en termes de sélection ou, surtout, je trouve, sur la définition de ce qu'on appelle le T0, ce qu'on appelle la date index.

En effet, autant c'est simple quand on a un essai comparatif, même s'il n'est pas randomisé, puisqu'à chaque fois, on a un début de traitement qui est daté avec précision, autant, là, le fait d'aller chercher dans des registres rétrospectifs une date de début d'anti-C5 me semble

plus imprécis ou hasardeux. Il y a des hétérogénéités des sources et des populations, comme l'ont dit les deux experts.

Les tailles des groupes avant pondération, je viens de le dire encore, c'est 40 versus 47, on est à la limite de la validité de ces méthodes. On n'en parle jamais, mais toutes ces comparaisons indirectes ne hiérarchisent que très rarement les critères de jugement, ce qui fait qu'on a une multiplicité d'estimations d'effets et d'analyses qui sont présentées.

Je mettrai quand même un point un peu plus positif pour celle-ci, si tant est que ce que je voulais demander aussi aux deux experts cliniciens, c'est si l'on peut considérer que l'effet des deux anti-C5 est complètement interchangeable, puisque contrairement à la comparaison indirecte d'ASPAVELI qui a traité les deux molécules de manière distincte, puisque elle a présenté deux estimations, FABHALTA a mélangé la cohorte APEX des deux traitements. Si le deuxième n'était pas inférieur au premier, il n'était pas supérieur. Je ne sais pas si on peut vraiment considérer qu'ils sont interchangeables sur les critères de jugement étudiés.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président. - Oui, on s'était déjà interrogé lors de l'examen d'un AP sur ce point-là. Il me semble qu'on peut considérer qu'en dehors du mode d'administration, eculizumab et ravulizumab sont globalement les mêmes médicaments.

Après, la seule comparaison qu'on a, c'est l'essai de non-infériorité qui avait été évalué en CT.

Je voulais juste ajouter, sur la persistance de biais de confusion résiduels, qu'il y en a quand même qui concernent des éléments qui me semblaient pertinents, notamment sur les quantités de transfusions qui sont reçues. Il restait quand même des différences, même après appariement, qui étaient potentiellement des vrais facteurs de confusion, ce qui limite quand même les conclusions.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - C'est pour cela que je l'ai mis aussi.

M. le Dr MICHONNEAU. - Je suis d'accord avec la réponse d'Etienne sur le fait que l'on peut substituer les deux anti-C5. On n'a pas d'autres études que l'étude de non-infériorité. Après, en termes de mécanisme, c'est relativement similaire. On n'a pas tellement de raisons de penser que l'un soit supérieur à l'autre, même si on ne peut pas conclure formellement.

Oui, j'aurais tendance à penser qu'ils sont substituables et de toute façon, normalement, on se rend compte que la pratique fait que la majorité des patients sont traités avant tout par du ravulizumab, qui est en train de remplacer progressivement l'eculizumab en première ligne, puis, autant dans l'étude, c'était des patients qui étaient déjà sous eculizumab, autant, on peut prescrire le ravulizumab dès le début de la prise en charge des patients maintenant.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Avez-vous une réponse sur ma première question sur l'autre étude ? Qu'est-ce que cela voulait dire « pas d'anti-C5 dans les 3 mois » ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président. - Moi, je n'avais pas fait attention, il me semblait que ce n'était que des patients naïfs. Tu as peut-être la réponse. En effet, cela suggère que des

patients ont été traités antérieurement par un anti-C5 et qu'ils l'ont arrêté, ce qui n'est pas, il me semble, la pratique.

M. le Dr MICHONNEAU.- Non, effectivement. Je n'avais pas noté cela non plus. J'avais considéré qu'ils étaient tous naïfs d'anti-complément, quel qu'il soit. On n'a pas de raison de penser a priori qu'un patient ait commencé le traitement puis l'ait arrêté, même si on ne peut pas l'exclure formellement. C'est vrai que ce critère laisse une petite ambiguïté, avec le « naïf d'anti-C5 dans les 3 mois ».

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On arrive au terme de la première ligne. Nous allons voir s'il y a des questions sur la première ligne. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Moi, je voudrais savoir s'il est éthique d'envisager des essais cliniques où il y a un bras — ou pas de bras, d'ailleurs —, avec une absence de traitement qui a révolutionné le secteur quelques années auparavant, d'autant que dans ce secteur, il y a déjà eu une étude d'équivalence entre eculizumab et ravulizumab, donc on voit qu'une étude de non-infériorité est faisable.

Est-ce que c'est éthique, ou est-ce que c'est un Paris-Dakar pharmaceutique, comme ça arrive, où ils débarquent dans un pays où il n'y a pas de soins de santé, et où au lieu de proposer deux alternatives qui soient un progrès, ils ne proposent qu'une alternative alors que l'autre est disponible dans le monde occidental ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Vas-y, réponds, David.

M. le Dr MICHONNEAU.- Je ne sais pas si c'est à nous de juger du caractère éthique ou non de cet essai. J'imagine que ces essais ont été évalués par des comités d'éthique.

Je pense effectivement que c'est discutable. Il est vrai que dans les pays d'Asie, les anti-C5 n'étaient absolument pas disponibles jusqu'à récemment, donc on peut imaginer aussi que le fait de faire un essai avec deux bras, avec le risque que l'anti-C5 fasse mieux mais ne soit pas disponible, puisse aussi être un problème dans ces pays. J'imagine donc que la façon dont cela a été présenté était de dire « on a un nouveau traitement, et par rapport aux soins de support classiques, on va le tester ».

C'est vrai quand on fait cela uniquement dans des pays qui n'ont pas accès aux traitements, mais il y a eu les deux études qui incluaient également des pays comme la France, dans lesquelles on a accès aux traitements. Là, cela m'a même paru encore plus étonnant que l'on puisse proposer ce type d'étude dans un pays où le traitement de référence est disponible. Encore une fois, j'imagine que le caractère éthique a été évalué par une commission.

La question qu'il faut se poser est celle de savoir si on a des situations dans lesquelles l'anti-C5 tel qu'il est disponible aujourd'hui ne pourrait pas être utilisé chez un patient qui vit en France ou qui vit en Allemagne. J'ai du mal à voir dans quelle situation cela pourrait se présenter, en dehors du refus du patient de recevoir un traitement intraveineux, ce qui peut

arriver, auquel cas on serait bloqué, en termes de possibilités thérapeutiques chez ces patients. Là, on dispose de deux modes d'administration différents.

L'autre possibilité, ce sont des patients chez lesquels les voies d'abord peuvent être compliquées à avoir, puisqu'il faut un abord veineux pour pouvoir faire de l'eculizumab ou du ravulizumab. Ce sont des patients qui sont parfois sous anticoagulants parce qu'ils ont pu faire des thromboses antérieures et chez qui la pose d'une voie centrale peut parfois poser des problèmes sans être impossible.

On peut imaginer qu'il y ait des situations très particulières dans lesquelles on ne puisse pas facilement administrer un anti-C5, ou dans lesquelles le patient refuse, et dans lesquelles une voie sous-cutanée ou orale pourrait être une alternative intéressante.

En dehors de ces situations, je suis d'accord que cela pose la question de comparer ces nouveaux traitements à des transfusions simples quand on sait qu'on a un traitement de référence qui a démontré son efficacité en première ligne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour information, sait-on combien de patients français ont été inclus dans l'étude ? Je demande cela essentiellement à notre chef de projet. Combien de patients français ont été inclus dans l'étude ?

Un chef de projet, pour la HAS.- L'autre chef de projet ne confirmera. Pour celle d'ASPAVELI, c'était moins de 5.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je confirme.

M. le Dr MICHONNEAU.- Je crois qu'il y a eu près deux tiers des patients qui sont asiatiques. Je n'ai plus en tête la proportion de patients d'Amérique du Sud, qui représentent pratiquement le tiers restant. On a quelques patients minoritaires qui viennent de France ou d'Allemagne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Juste pour revenir sur ce qui a déjà été dit et qui est correct, ce sont moins de 5 patients dans l'étude APPOINT, l'étude monobras. Dans l'étude PRINCE, il n'y a pas de centre en France.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, on a fait le tour, je pense, de cette ligne de traitement. On passe à la deuxième ligne.

Un chef de projet, pour la HAS.- En deuxième ligne, l'étude sur laquelle se base la demande de FABHALTA, iptacopan, est l'étude APPLY. Les données ont déjà été évaluées dans le cadre de la demande d'accès précoce pré-AMM qui était favorable cette année. Il s'agit d'une étude de phase 3 de supériorité, en ouvert, comparative versus la poursuite d'un anti-C5 chez 97 patients adultes avec une anémie résiduelle, donc un taux d'hémoglobine inférieur à 10 grammes par décilitre malgré un traitement antérieur par anti-C5 à une dose stable pendant au moins 6 mois avant la randomisation.

Les deux critères de jugement principaux étaient l'augmentation du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 2 grammes par décilitre à 18 à 24 semaines en absence de transfusion et le pourcentage de patients avec un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 12 grammes

par décilitre à 18 à 24 semaines en absence de transfusion. Les deux critères de jugement principaux ont démontré une supériorité statistiquement significative.

Un bénéfice a également été démontré sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha : l'absence de transfusion, la variation du taux d'hémoglobine, la variation du score FACIT-fatigue, la variation moyenne du taux de réticulocytes et le taux annualisé de crises hémolytiques à 24 semaines. Il faut notamment noter que la variation moyenne du taux de LDH à 18 à 24 semaines n'était pas sortie statistiquement significative dans cette étude.

En ce qui concerne les critères de qualité de vie, dans cette étude, ils étaient exploratoires. Pour la tolérance, sur la période randomisée, 82 % des patients dans le groupe traité versus 80 % dans le groupe comparateur ont rapporté un effet indésirable.

Le profil de toxicité était notamment marqué par des céphalées, des diarrhées, des nasopharyngites, des nausées et des arthralgies. Les taux d'effets indésirables graves dans les deux bras de traitement étaient donc de 9 % versus 14,3 %. Les effets indésirables de type hémolyse ou thrombose ont été rapportés à hauteur de 16,1 % dans le groupe traitement par iptacopan versus 28,6 % dans le bras comparateur. La différence était notamment portée par les crises hémolytiques.

Pour les points de discussion, dans cette étude, il y a notamment le fait qu'il y avait l'absence de données comparatives robustes versus ASPAVELI, donc le pegcetacoplan, un inhibiteur proximal déjà pris en charge qui se place au même niveau de la stratégie thérapeutique, donc un comparateur cliniquement pertinent, à cause d'un développement concomitant.

La MAIC fournie est jugée non recevable par l'experte, Sylvie Chevret.

En ce qui concerne les risques d'hémolyse versus pegcetacoplan, ce risque ne peut pas être écarté au regard du mécanisme d'action.

Sur les données de l'étude pivot versus les anti-C5, il y a des incertitudes sur le traitement par anti-C5 reçu dans le bras comparateur quant à savoir s'il s'agit d'un traitement optimal. Il y a des limites également sur la démonstration du bénéfice sur la fatigue à 24 semaines, car il s'agissait d'une étude en ouvert. Sur le parcours de soins, il y a la question d'une modification du parcours de soins notamment puisque le FABHALTA permet une prise orale à raison d'un comprimé de 200 milligrammes deux fois par jour en monothérapie là où ASPAVELI, déjà remboursé en deuxième ligne, s'administre par voie sous-cutanée à domicile avec une autoadministration possible, avec une conservation au réfrigérateur, en monothérapie, et où le VOYDEYA, en cours d'évaluation dans cette ligne, s'administre lui aussi par voie orale à raison de deux comprimés trois fois par jour, mais en add-on d'un anti-C5 administré par perfusion intraveineuse à l'hôpital toutes les 2 à 8 semaines.

Ensuite, nous avons également la spécialité VOYDEYA, danicopan, qui s'administre par voie orale, qui revendique donc une prise en charge dans l'indication en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab chez les patients adultes atteints d'HPN avec une anémie hémolytique résiduelle. L'étude sur laquelle se fonde cette demande du laboratoire est

l'étude ALPHA. Les données de cette étude ont déjà été évaluées dans le cadre de la demande d'AP pré-AMM qui a été refusée en décembre l'année dernière.

Pour le schéma de l'étude, il s'agit d'une étude de phase 3 de supériorité comparative qui compare le danicopan en add-on d'un anti-C5 versus placebo en association d'un anti-C5. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle. La population incluse avait un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 9,5 grammes par décilitre, un taux de réticulocytes supérieur ou égal à 120 fois 1 milliard de cellules par litre après au moins 6 mois de traitement par anti-C5. Le critère de jugement principal était la variation du taux d'hémoglobine à 12 semaines par rapport à l'inclusion.

Cette spécialité a démontré sa supériorité statistiquement significative versus placebo. Sur les critères de jugement secondaires qui ont été évalués, avec gestion du risque alpha, la supériorité a également été démontrée. Il s'agissait notamment du pourcentage de patients avec une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 2 grammes par décilitre à 12 semaines sans transfusion, de la proportion de patients n'ayant reçu aucune transfusion de globules rouges jusqu'à la deuxième semaine, de la variation absolue des réticulocytes à 12 semaines et de la variation du score FACIT-fatigue. Les critères de qualité de vie étaient exploratoires.

En ce qui concerne la tolérance, les effets indésirables totaux rapportés ont été de 75 % versus 62,1 %. Le profil de tolérance était notamment marqué par des céphalées, des nausées, des diarrhées et des arthralgies. En ce qui concerne les anomalies des enzymes hépatiques, elles ont été rapportées à hauteur de 14 % dans le bras danicopan versus 10 % dans le bras placebo, avec une augmentation ALAT de 14 % versus 11 %.

2 cas d'hémolyse ont été rapportés sous danicopan versus 0 cas rapporté sous placebo et aucun cas de thrombose n'a été rapporté sur la durée analysée. Sur l'ensemble de l'étude, 14 cas d'hémolyse ont été rapportés et 1 cas de thrombose a été rapporté.

Concernant les points de discussion, pour cette étude également nous avons une absence de comparaison versus ASPAVELI, un comparateur cliniquement pertinent, du fait d'un développement concomitant. Dans cette étude, au-delà de 16 semaines, nous n'avons pas de données pour documenter le profil d'efficacité et de tolérance à long terme dans un contexte de maladie chronique. L'impact de danicopan sur la survenue de crises hémolytiques et les complications thrombotiques n'est pas évaluable de façon robuste du fait des données descriptives. Dans le bras comparateur, la question sur le traitement optimal par anti-C5 se pose également.

Sur la démonstration d'une amélioration de la fatigue à 12 semaines, il y a les incertitudes sur la pertinence clinique de la démonstration, puisqu'un gain de 6 points a été rapporté par rapport au seuil de 9 points documenté dans la littérature fournie. Il n'y a donc pas de démonstration sur la qualité de vie dans cette étude. La question d'une modification du parcours de soins peut également se poser. VOYDEYA, qui est en cours d'évaluation,

s'administre par voie orale à raison de deux comprimés, trois fois par jour, en add-on d'un anti-C5 qui est administré par perfusion intraveineuse à l'hôpital toutes les 2 à 8 semaines.

J'ai également remis les modes d'administration d'ASPAVELI et de FABHALTA pour information.

Je laisse la parole aux experts qui présenteront leur rapport sur la deuxième ligne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Michonneau ?

M. le Dr MICHONNEAU.- Si cela vous convient, je vais commencer par danicopan, donc VOYDEYA, puisque c'est le dossier qui apportait quelques éléments supplémentaires par rapport à l'évaluation précédente qui avait déjà été réalisée. La méthodologie vient d'être rappelée. On parle de l'essai de phase 3 ALPHA avec, comme comparateur, le traitement de référence au moment de l'étude.

Les patients recevaient soit le danicopan, soit un placebo, en association au C5. C'est un médicament qui s'administre par voie orale. C'était les patientes et les patients adultes qui étaient traités depuis au moins 6 mois, qui avaient une anémie persistante et qui n'avaient pas d'autre cytopénie associée. Ils étaient randomisés dans une proportion 2 pour 1 dans le bras danicopan versus placebo.

Ce qu'on a de nouveau dans cette étude par rapport à l'évaluation précédente, c'est l'analyse intermédiaire 2 et l'analyse intermédiaire 3. On s'était notamment posé la question lors de la première évaluation du nombre de patients qui avaient dû augmenter la posologie, puisqu'on rappelle que c'est 150 milligrammes trois fois par jour, avec la possibilité d'augmenter à 200 milligrammes trois fois par jour en cas d'inefficacité, et il me semble que le dossier précédent ne précisait pas le nombre de patients qui avaient dû augmenter la posologie. Maintenant, on sait que sur 80 patients qui ont été exposés à danicopan, on en a 55 qui ont dû passer de 150 à 200 milligrammes trois fois par jour, donc cela donne quand même une petite idée de l'efficacité à la dose de 150 milligrammes trois fois par jour.

Pour les autres éléments sur les nouvelles analyses intermédiaires, pour faire simple, les résultats se confirment. C'est-à-dire que la variation moyenne du taux d'hémoglobine reste significativement plus élevée dans le bras danicopan que dans le bras placebo. On est à pratiquement 3 grammes par décilitre versus 0,4 gramme. C'est quand même pertinent sur le plan clinique. On a 60 % des patients du bras danicopan qui ont une augmentation de plus de 2 grammes, contre 0 dans le bras placebo. 83 % des patients n'ont pas recours à la transfusion contre 38 % dans le bras placebo. Ce sont des résultats qui semblent se maintenir à S24.

Le profil de tolérance était déjà connu dans la première analyse, avec une petite toxicité hépatique sur le plan biologique qui se confirme. Je crois que c'est 17,5 % des patients dans l'analyse intermédiaire 2 contre 8 dans le bras placebo.

En fait, je gardais ce commentaire pour cette deuxième partie de l'indication et c'est ce qu'Étienne a déjà évoqué tout à l'heure. On voit apparaître, avec les inhibiteurs proximaux, quelque chose qui était quelque part attendu, à savoir l'augmentation de la taille du clone HPN. On n'a plus d'hémolyse du tout, on a un blocage qui est très efficace, et donc la

proportion de cellules qui présentent la mutation, donc qui ont une perte de l'ancre GPI, qui sont des cellules HPN, devient plus importante et peut représenter plus de 90 % des cellules chez les patients. Cela nécessite quand même d'avoir une certaine vigilance.

Cela a été montré avec VOYDEYA, mais on peut s'attendre à la même chose avec les autres inhibiteurs proximaux. C'est le risque de crise hémolytique grave, en tout cas sévère, en cas d'événement intercurrent qui dépasse les capacités de blocage du médicament ou en cas d'arrêt du traitement, puisque la majorité des cellules HPN, en cas de blocage insuffisant, risquent aussi de voir une hémolyse très importante.

Dans les dernières données fournies par le laboratoire, on a 8 patients qui ont présenté — je parle toujours de VOYDEYA — une ou plusieurs hémolyses sous traitement, dont 4 crises hémolytiques qui sont relativement importantes, ayant nécessité parfois l'hospitalisation des patients. Elles ne sont pas considérées comme liées directement au traitement par danicopan, mais je crois qu'il faut quand même garder en tête que ces nouveaux traitements exposent à ce risque du fait du blocage très efficace du complément chez les patients.

Les données de l'analyse intermédiaire 3 confirment les résultats. En gros, ce que l'on peut dire de danicopan, c'est qu'en association avec un anti-C5c est un médicament qui va permettre une augmentation du taux d'hémoglobine chez des patients qui nécessitaient encore une transfusion, qui en tout cas présentaient une anémie potentiellement symptomatique.

On a, en face de ce médicament, deux autres médicaments que l'on avait déjà évalués. On a l'ASPAVELI (pegcetacoplan) qui est déjà disponible en deuxième ligne, qui s'administre par voie sous-cutanée en monothérapie. Je ne vais pas revenir sur tous les détails de l'étude qui vient d'être présentée rapidement et qu'on avait déjà évoquée. À côté, on a l'iptacopan, qui vient d'être évalué et qui était disponible en accès précoce, qui s'administre par voie orale en monothérapie deux fois par jour.

On a environ 30 % des patients qui vont avoir besoin d'une deuxième ligne thérapeutique du fait de besoins transfusionnels qui restent importants. Il faut quand même rappeler que la transfusion n'est pas quelque chose qui est suffisant chez les patients. Cela les expose à des complications infectieuses, en théorie, et aux complications des transfusions. À court terme, ce sont des accidents transfusionnels ou de la surcharge martiale à long terme, et une perte de qualité de vie du fait des hospitalisations d'anémie chronique. Ce sont donc des patients qui ont besoin d'un traitement devant l'échec en première ligne d'un anti-C5.

Globalement, on a trois modes d'administration possibles, trois situations possibles. On a l'iptacopan qui va être donné en monothérapie orale, ce qui peut présenter un certain avantage pour les patients, mais qui les expose aussi au risque hémolytique en cas d'arrêt du traitement. Il y a donc quand même une vigilance particulière à avoir vis-à-vis de l'observance thérapeutique. Le fait d'organiser des injections en HAD ou à l'hôpital garantit une certaine sécurité et stabilité dans l'administration des traitements. À partir du moment où les patients deviennent plus autonomes, il faut aussi être très vigilant sur le risque d'arrêt de traitement et donc insister, en termes d'éducation thérapeutique, sur ces risques. Ce sont des patients

qui ne doivent absolument pas arrêter leur traitement au risque justement de présenter des hémolyses graves.

On a d'une part l'iptacopan qui va s'administrer par voie orale, ensuite le pegcetacoplan qui est déjà disponible par voie sous-cutanée, qui peut représenter une certaine sécurité en termes d'administration mais également une contrainte sur le plan de l'organisation et de parcours de soins pour les patients, puisque cela nécessite, dans une certaine éducation thérapeutique, d'avoir la possibilité de conserver le traitement au frais, donc cela entraîne quand même un certain nombre de contraintes pour les patients au quotidien.

Finalement, on a le danicopan qui montre aussi son efficacité, en ajoutant une couche d'inhibiteur du complément par-dessus les anti-C5. C'est un médicament qui n'a pas été évalué en monothérapie, ce qui n'allège pas forcément le parcours de soins. C'est déjà ce que nous avons évoqué lors de l'évaluation pour l'accès précoce, puisque les patients doivent continuer à recevoir un anti-C5 en association à un traitement oral. Évidemment, ce qu'on voit des données plus récentes, c'est que cette administration se fait trois fois par jour par voie orale et chez plus de la moitié des patients avec une nécessité d'augmenter à 200 milligrammes trois fois par jour.

On n'a pas de comparaison entre ces différents traitements, uniquement des comparaisons indirectes dont la méthodologie était assez discutable et avait déjà fait l'objet d'une évaluation par le Professeur Chevret lors des précédents examens de ces médicaments. Objectivement, nous n'avons pas de données qui permettent de comparer ces différentes stratégies thérapeutiques les unes avec les autres.

On a simplement, je pense, un impact différent sur le parcours de soins des patients. Globalement, si on veut faire simple et si on ne veut pas faire de la micro-analyse d'étude, ils vont tous apporter un bénéfice en termes de chiffre d'hémoglobine et de besoin transfusionnel. On a simplement des modes d'administration différents et une vigilance qui doit rester importante vis-à-vis du risque hémolytique et vis-à-vis du risque lié à l'arrêt de ces traitements chez des patients qui deviennent aussi plus autonomes dans l'administration.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Très bien, merci. Etienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président. - Oui, merci. Je suis 100 % d'accord avec tout ce qui a été dit. Les études ont été présentées. On a en effet trois inhibiteurs proximaux qui se positionnent pour la même population avec trois études dont la méthodologie est similaire, des études randomisées contre le même comparateur, et qui ont inclus la même population de patients — ou globalement —, avec les mêmes critères de jugement, la même quantité d'effet. Ce sont des développements qui ont été concomitants.

Il y en a un qu'on a déjà vu, le pegcetacoplan. Les deux autres qu'on évalue aujourd'hui, ce sont des médicaments qui, en effet, ont des différences en termes de voie d'administration notamment, puisqu'il y en a un qui est sous cutané avec une petite pompe deux ou trois fois par semaine, un qui est par voie orale mais en add-on de la poursuite de son ravulizumab ou

eculizumab et un autre qui est en monothérapie per os, qui permet d'arrêter les inhibiteurs de C5.

J'étais plutôt pour « aligner » l'évaluation sur l'évaluation qui avait été faite d'ASPAVELI, puisqu'on n'a pas vraiment d'argument pour faire une différence entre l'évaluation des trois dossiers. Maintenant, c'est vrai que la place dans la stratégie de l'un par rapport à l'autre n'est pas déterminable avec les données qui nous sont fournies. Je pense que les patients, vraisemblablement, préféreront prendre un traitement per os, mais on n'a pas de comparaison face à face des trois traitements.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sylvie, tu veux ajouter un petit mot ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste ajouter le fait qu'il y a une comparaison indirecte d'iptacopan versus pegcetacoplan, qu'on avait déjà vue la dernière fois, mais qui est limitée puisque ce sont des groupes tout petits et ils n'ont pris en compte que trois facteurs identifiés de confusion.

En plus, de façon très maladroite, ils nous disent que les autres n'ont pas été retenus parce qu'ils conduisent à une diminution drastique de la taille de l'échantillon, ce qui sous-entend quand même que les malades sont très différents sur ces facteurs qui sont ignorés, donc on a envie de s'arrêter là.

Je vais donc m'arrêter, effectivement, pour dire, comme Etienne, qu'on n'a pas d'éléments sur FABHALTA pour dire qu'il fait différemment du pegcetacoplan. Pour VOYDEYA, ce sur quoi je voulais revenir sur l'essai, c'est le fait que ce que j'ai trouvé positif, c'est le fait qu'il est inclus comme critère secondaire hiérarchisé un score de fatigue, puisque sinon on a quand même l'impression que tous ces traitements sont évalués uniquement sur des mesures biologiques ou thérapeutiques. Je trouverais que pour le patient il était important quand même d'avoir une évaluation sur le score de fatigue.

La deuxième limite que je voyais était le fait que c'était mesuré, il me semblait, à court terme. Je ne sais pas ce que vous en pensez. S12, cela ne fait pas plus de 3 mois.

Encore une fois, il y a eu quand même beaucoup d'amendements au protocole qui sont tardifs dans les inclusions, disons, puisqu'on a ajouté une analyse intermédiaire sur les 63 premiers inclus alors qu'il y en avait 73 à ce moment-là. On a partagé le risque alpha certes entre le critère de jugement principal et le premier critère secondaire, donc cela prend en compte le fait que les critères sont multiples, mais on n'a pas pris en compte le fait que les analyses sont répétées, et comme vous le voyez sur mon petit schéma, il y en a quand même eu trois. Il y en a eu deux sur les données à court terme sur uniquement les 63 premiers inclus, et puis la troisième sur les 86 sujets qui ont fini par être inclus au total, qui se veulent confirmatoires.

Pour finir, la dernière diapositive — et c'est d'ailleurs pour cela que j'avais été sollicitée la première fois —, c'est le fait qu'il y a quand même une discussion qui ne me semblait pas très

claire sur la différence clinique importante, pertinente, en termes de différence du score de fatigue, parce qu'ils attendaient notamment 9 points de différence.

Selon les analyses, selon les analyses intermédiaires, le fait qu'on prenne la moyenne des moindres carrés, qu'on prenne la moyenne absolue, stratifiée, on a plein d'estimations différentes. J'en ai retenu une qui est plutôt aux alentours de 5 ou 6 points.

Dans la littérature, j'avais trouvé que c'était plus ou moins variable selon la méthode qui était utilisée pour redéfinir la CID, mais que c'était plutôt entre 5 et 9, et d'ailleurs, c'est ce que voulait montrer le laboratoire. Je trouvais que c'était aussi un point un peu moins qu'attendu, ce bénéfice sur un critère pertinent pour les malades. Idem pour l'indépendance transfusionnelle, puisqu'ils attendaient 90 %, ils en ont eu moins de 80 %. C'était deux petits bémols sur l'effet observé par rapport à l'effet attendu dans cet essai.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Monsieur Michonneau, vous voulez répondre ?

M. le Dr MICHONNEAU. - Je suis complètement d'accord avec ce que vient de dire le Professeur Chevret, notamment sur la façon dont on doit interpréter ces variations de score de fatigue. On avait déjà vu cette discussion la première fois, et même avec l'analyse intermédiaire 3, on peut l'avoir à nouveau.

Ces différences significatives sont-elles pertinentes cliniquement ou pas ? C'est vrai que l'amélioration n'est pas aussi importante, je pense que ce qu'aurait voulu démontrer le laboratoire. Elle existe, elle est là.

Est-ce que c'est pertinent sur le plan clinique ? Est-ce que c'est une réelle amélioration ? C'est un peu plus difficile de conclure avec une augmentation de l'ordre de 5 à 6 points par rapport à une augmentation de 9 points, mais il est très difficile de répondre à cette question. On a beaucoup de mal, quand on regarde dans la littérature, à savoir à partir de quand une amélioration d'un score de fatigue est réellement significative ou pertinente pour le patient. Ce n'est pas très clair. C'est une petite limite, en tout cas un petit bémol sur les conclusions que l'on peut en tirer.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président. - Je peux rebondir sur la critique des critères de jugement de ces études. J'ai repris un peu la littérature qui est assez vaste sur la corrélation entre l'intensité d'une anémie et l'altération de la qualité de vie, qui n'est pas que de la fatigue, d'ailleurs. C'est vrai qu'avoir une différence de 2 points d'hémoglobine, notamment sur un certain nombre d'échelles fonctionnelles, ce n'est pas homogène en fonction des chiffres de base. Ce n'est pas pareil de passer de 8 à 9 grammes et de passer de 12 à 13 grammes.

La différence s'opère, en tout cas dans les études qui ont étudié cela, qui étaient essentiellement des études qui ont évalué les EPO, autour de 11 grammes. Finalement, le critère de jugement qui m'aurait paru le plus pertinent, c'est celui qui avait été dans je ne sais plus quelle étude, le pourcentage de patients qui obtiennent un taux d'hémoglobine supérieur à 12 grammes, plutôt que des variations de taux d'hémoglobine qui ne sont pas en effet très

pertinentes si c'est pour passer de 7 à 9 grammes, où en effet, on ne s'attend pas forcément à ce qu'il y ait un retentissement sur les scores de fatigue.

Sur la première question que tu avais, sur la précocité de l'évaluation, je suis aussi d'accord avec le fait que c'est un traitement qui est destiné a priori à être pris à vie. On l'évalue pour PEGASUS à la semaine 16, pour ALPHA à la semaine 12, pour APPLY-PNH à la semaine 24, ce sont des évaluations assez précoces. Néanmoins, les données de suivi ne semblent pas en faveur d'une perte d'effet.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai oublié de dire un point. Je n'ai pas tellement vu que vous insistiez sur le fait qu'il y en a quand même un qui est en monothérapie et puis l'autre qui est en add-on.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Il y en a deux qui sont en monothérapie. ASPAVELI, on l'a déjà évalué.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En add-on, c'est quand même double peine, en fait. Tu continues.

M. le Dr MICHONNEAU.- C'est cela. C'est ce qui avait fait toute la discussion lors de l'examen précédent parce qu'on a un nouveau traitement qu'on prend trois fois par jour, auquel s'ajoute le traitement que les patients prenaient déjà, qui était des perfusions toutes les deux semaines ou tous les deux mois. On va considérer que c'est tous les deux mois parce qu'ils peuvent tous passer sous ravulizumab, mais c'est quand même un deuxième traitement qui s'ajoute et c'est pour cela aussi que j'insistais sur l'augmentation de la posologie qui avait été nécessaire dans l'étude, parce qu'on n'avait pas la réponse, dans le dossier précédent. De mémoire, on n'avait pas retrouvé cette information.

Étant donné le conditionnement, qui de mémoire est en comprimés de 100 et 50 milligrammes, si je ne dis pas de bêtise, cela veut dire qu'on passe de 2 comprimés trois fois par jour à 3 comprimés trois fois par jour en plus des perfusions. Ce n'est pas négligeable, en termes d'impact, pour le patient.

Il faut le faire, de faire un traitement oral au long cours. Quand on a beaucoup de comprimés à prendre à chaque fois, et qu'il faut y penser trois fois par jour, ce n'est pas anodin pour les patients donc c'est vrai qu'en termes de simplification du parcours de soins, il y a aussi un petit bémol sur le danicopan en termes de bénéfice puisque finalement ils vont continuer leur

traitement habituel et ils vont se rajouter jusqu'à 9 comprimés par jour pour obtenir ce résultat.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vois une question de Hugues Blondon.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, en fait, je voulais faire ce commentaire que vient de faire Sylvie. C'est qu'il me paraît difficile d'aligner des médicaments qui sont l'un en monothérapie, l'autre en bithérapie. Ce n'est pas la même charge en soins.

M. le Dr MICHONNEAU.- Tout à fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On en discutera tout à l'heure. Il y a l'ISP qui peut jouer un rôle.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, ce n'est peut-être pas le moment. C'est peut-être pour plus tard.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais juste un commentaire pour revenir sur ce que vous avez dit, Professeur Michonneau, sur le nombre de comprimés. Il me semble que, sauf erreur, la demande d'inscription concerne les comprimés à 50 et 100 et je crois que l'augmentation de posologie, c'est de 150 à 200, si je ne dis pas de bêtise. Du coup, si c'est du 200, ça reste deux comprimés quelle que soit la prise, quelle que soit la dose.

Pour revenir un petit peu sur les modalités, effectivement, c'est ce qui avait fait que l'un des produits avait été refusé en accès précoce et pas l'autre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge, tu as une question.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, je voulais poser la question du risque hémolytique à moyen ou long terme en fonction du fait que les hématies circulantes sont chargées de plus en plus d'opsonines, si j'ai bien compris.

Je voulais savoir quelle était la proportion de ces hématies chargées d'opsonines et quel était le différentiel de proportion entre les gens traités uniquement par inhibition de C5 et ceux avec inhibition plus proximale.

Est-ce qu'on a des chiffres de crise d'hémolyse au-delà de 24 semaines ? Est-ce qu'on peut concevoir qu'il puisse y avoir un genre de catastrophe potentielle à je ne sais quelle échéance ?

M. le Dr MICHONNEAU.- Pour répondre à la question, je me suis peut-être mal exprimé. Ce ne sont pas des cellules opsonisées, ce sont des cellules qui sont déficitaires pour CD55 et CD59. C'est ce qu'on appelle les cellules HPN, c'est-à-dire des cellules qui sont porteuses de la mutation dans le gène PIG-A, qui font que ces cellules deviennent sensibles vis-à-vis de l'action du complément. Ce clone, pour être inclus dans les études, devait représenter au moins 10 %.

Quand on va bloquer le complément en aval, c'est-à-dire avec les anti-C5, on ne va pas forcément observer une augmentation majeure du clone, puisque justement il persiste une

hémolyse qui entraîne sa destruction au fur et à mesure qu'il est produit, mais qui entraîne également cette anémie résiduelle et ces complications pour le patient.

Avec le blocage proximal du complément, on a une telle efficacité dans le blocage de l'hémolyse que ce clone HPN, donc ces cellules qui sont sensibles à l'hémolyse, prend une proportion plus importante. Je n'ai plus les chiffres précis en tête, ils sont rapportés dans les études, mais on est à plus de 90 % des cellules qui sont des cellules HPN chez les patients dans les différentes études. Cela a été évalué. De mémoire, dans les trois études, on le retrouve dans les données supplémentaires et on a une expansion du clone HPN, qui, du fait de l'absence d'hémolyse qui est réel — et effectivement, le blocage est très efficace — peut s'expandre et prendre une proportion plus importante.

Ce n'est pas de l'opsonisation, mais c'est plutôt un risque potentiel d'hémolyse. À partir du moment où vous allez arrêter de bloquer le complément, en imaginant qu'on arrête brutalement le traitement et que l'hémolyse reprenne, on n'a plus 10 % mais 90 % de cellules qui vont potentiellement hémolyser, et on s'expose à un risque de crise hémolytique potentiellement plus important. Cela avait été décrit avec pegcetacoplan. Il y a une dizaine de pour cent de patients qui ont présenté des hémolyses, dont, je crois, dans le dernier dossier, 4 crises hémolytiques. C'est pour cela qu'il faut insister sur l'observance parce que si ces patients arrêtent leur traitement, à partir du moment où le clone va s'expandre, ils s'exposent également à un risque d'hémolyse sévère s'il y a une rupture dans la thérapeutique, quelle qu'elle soit.

Ce risque apparaît un peu moins important en termes de fréquence des événements avec iptacopan et danicopan, mais je ne crois pas que l'on ait de raison objective de penser qu'il ne puisse pas exister également. À mon avis, il faut considérer que du fait du mécanisme de blocage qui est proximal, ce risque existe avec les trois médicaments, donc il y a une vraie nécessité à ce qu'il n'y ait pas de rupture thérapeutique, ou, en cas d'événement intercurrent, par exemple une infection sévère. Les patients sont informés du risque d'hémolyse brutale, puisque du fait de la suractivation du complément dans le cadre d'une infection, par exemple, on peut dépasser les capacités de blocage et à ce moment-là, voir une hémolyse apparaître. C'est quelque chose qui est bien décrit avec ces différents inhibiteurs et également avec les inhibiteurs du C5. On sait que malgré un blocage efficace en temps normal, en cas d'épisode infectieux par exemple, l'hyperactivation du complément peut entraîner une crise hémolytique chez les patients malgré le traitement, ce qui peut nécessiter transitoirement de refaire une injection supplémentaire d'un anti-C5 pour optimiser le blocage du complément et éviter une crise hémolytique grave.

Y a-t-il un risque de catastrophe ? Je ne pense pas que l'on puisse aller jusque-là. Par contre, je pense qu'il faut quand même qu'il y ait une certaine vigilance vis-à-vis de ce risque d'hémolyse sous inhibiteurs proximaux.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Il n'y a plus de questions et je crois qu'on a fait un peu le tour du sujet. En tout cas, vous nous avez permis de faire le tour du sujet. Merci

à vous pour vos expertises et merci à vous, Monsieur Michonneau. On va maintenant revenir sur la discussion et les votes. Merci beaucoup.

M. le Dr MICHONNEAU.- Merci à vous. Bonne journée.

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des questions ou des commentaires, encore ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- En ce qui concerne le vote, pour moi, la première ligne m'a l'air claire. Pour la deuxième ligne, en ce qui concerne l'alignement, quelle est ta position, Etienne, sur les deux cas de figure où il y a soit deux, soit un médicament concomitant ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Dans mon rapport, je proposais de faire une différence sur éventuellement l'octroi d'un ISP pour le médicament qui donne une amélioration du parcours, celui qui est per os, mais je pense que c'est ouvert au débat. C'est vrai qu'il y a trois médicaments qui se développent en même temps. On ne peut pas critiquer le fait qu'il n'y ait pas de comparaison directe entre chacun des trois, avec des données qui me semblent vraiment de même nature. Ce sont des médicaments qui sont quand même efficaces.

On avait discuté largement pour PEGASUS, mais je pense que dégrader VOYDEYA n'est pas très juste. En effet, je pense qu'il ne sera pas très utilisé. Je n'ai pas un avis très tranché sur la question. Comme vous voyez, je réfléchis en même temps. Moi, j'aurais bien mis un ISP à FABHALTA.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick Niaudet avait posé une question, puis Jean-Christophe Mercier.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- J'ai une question concernant la première ligne. Est-ce qu'il ne faut pas quand même laisser une possibilité en cas de grande difficulté d'abord vasculaire ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Là, on évalue le droit commun, pas l'accès précoce. On n'a aucune donnée sur une éventuelle population. Je crois que l'on évalue le médicament. Je pense qu'on ne peut pas écarter aujourd'hui que donner un inhibiteur proximal chez des patients naïfs n'est pas inférieur à commencer par un blocage du C5. Pour moi, une étude comparative était faisable. On n'a pas de comparaison directe. Je ne vois pas comment donner

un SMR suffisant dans ce contexte. Je comprends que pour certains malades, peut-être qu'il y en aura besoin.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Est-ce que le fait de ne plus avoir de possibilité d'abord vasculaire ne pourrait pas être une indication ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Dans ce cas-là, on est en deuxième ligne, en quelque sorte, Patrick.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- D'accord, si on le considère comme une deuxième ligne.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'est quand même une situation vraiment rare. Ce sont des patients chez qui on peut éventuellement discuter de mettre une voie centrale. Là, on parle vraiment de patients rares voie exceptionnels.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Tu sais bien que les voies centrales chez des patients qui sont sous ces traitements-là, cela pose quand même des sacrés problèmes de risque infectieux. Ce n'est pas évident. Enfin, c'est exceptionnel.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je crois que pour ces patients, on peut discuter avec l'assurance maladie locale. Habituellement, ils permettent la délivrance et le remboursement sur des cas exceptionnels. Il y a quand même une tolérance de l'administration, fort heureusement pour nos patients.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Ok.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Même si les dossiers sont un peu différents, est-ce que le fait d'avoir trois médicaments ne permet pas d'avoir un substitut si par hasard il y a une rupture de stock et ainsi de suite ? Finalement, il faut peut-être les mettre sur la même valorisation, en tout cas en deuxième ligne.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- La question en miroir est de savoir si on a des éléments pour les évaluer vraiment très différemment. À part en effet cette question de mode d'administration, je ne pense pas qu'on ait des éléments scientifiques très robustes pour les évaluer très différemment les uns des autres.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Élisabeth ?

M. le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Concernant le mode d'administration du danicopan qui est per os, de toute façon, l'eculizumab, c'est intraveineux, donc sur l'histoire de la perfusion, je ne vois pas très bien puisque c'est forcément en association, donc ce n'est pas un avantage.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je parle de l'iptacopan qui est en monothérapie per os et on peut arrêter l'anti-C5. C'est pour celui-là que je proposerais éventuellement un ISP, sachant qu'ASPAVELI n'en a pas eu et que pour danicopan, je propose qu'on n'en mette pas puisqu'en

effet, comme tu viens de le souligner, cela ne modifie pas leur parcours de soins puisqu'ils ne peuvent pas arrêter les anti-C5.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On passe au vote. La diapositive va nous aider un peu et on va commencer par la première ligne.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est donc ASPAVELI chez les patients naïfs du complément, en première ligne. On voulait également proposer, pour cette spécialité, une restriction de l'indication en précisant que ce serait chez les patients avec une anémie hémolytique symptomatique, si cela vous convient.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va voter. Si le SMR est suffisant, effectivement, on y viendra, mais si le SMR est insuffisant, cela ne se pose pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants et vous avez voté à l'unanimité pour un SMR insuffisant.

[...]

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois que nous avons fait le tour de l'après-midi HPN et le tour de cette commission.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire