



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 FEVRIER 2022

*pegcetacoplan*

ASPAVELI 1 080 mg, solution pour perfusion

Première évaluation

### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par un inhibiteur de complément C5 pendant au moins 3 mois, uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM.

### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la maladie.

### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) repose actuellement sur l'eculizumab (SOLIRIS), les transfusions sanguines en cas d'anémie sévère et d'autres traitements symptomatiques qui n'ont pas d'indication validée dans le traitement de l'HPN tels que les anticoagulants.

L'eculizumab (SOLIRIS), inhibiteur du complément, est le seul traitement médicamenteux ayant une indication remboursée dans l'HPN. Ce médicament est uniquement remboursé chez les adultes ayant un antécédent de transfusions. Bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et chez les patients

adultes sans antécédents de transfusions, l'eculizumab n'est pas remboursé dans ces populations, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription.

La greffe de moelle osseuse est aujourd'hui le seul traitement qui permet de guérir l'HPN mais n'est indiquée que si une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique est associé du fait de la lourdeur et des risques liés à cette procédure. En cas d'échec à l'eculizumab, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est parfois envisageable mais ces cas sont très rares. Chez les patients en échec à l'eculizumab non éligibles à la greffe, la prise en charge repose sur l'apport transfusionnel seul.

A noter que le ravulizumab (ULTOMIRIS) a obtenu une AMM chez les patients adultes atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément, ou en relais de l'eculizumab chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois. Le ravulizumab n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab. A ce jour le ravulizumab n'est pas encore disponible sur le marché français en l'absence de prise en charge et tarif publiés au Journal Officiel bien qu'ayant obtenu un avis favorable au remboursement de la Commission de Transparence en septembre 2020.

### **Place d'ASPAVELI (pegcetacoplan) dans la stratégie thérapeutique :**

Compte tenu de la démonstration de la supériorité du traitement par pegcetacoplan par rapport à la poursuite de l'eculizumab en termes d'augmentation de l'hémoglobine à 16 semaines avec une quantité d'effet importante, dans une population restreinte de l'AMM à savoir chez des patients atteints d'HPN anémiques avec un taux d'Hb < 10,5 g/dl malgré un traitement par eculizumab pendant au moins 3 mois, dépendants ou non aux transfusions, ASPAVELI (pegcetacoplan) est un traitement de 2<sup>e</sup> intention chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois, uniquement en cas de taux d'Hb < 10,5 g/dl.

ASPAVELI (pegcetacoplan) n'a en revanche pas de place dans le traitement de l'HPN dans les autres situations cliniques, faute de données.

Son administration en perfusion sous-cutanée autorise une administration à domicile ainsi qu'une auto-administration pour les patients ayant bien toléré le traitement dans les centres de traitement spécialisés.

A noter que des épisodes hémolytiques graves et/ou ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés lors du passage de l'eculizumab au pegcetacoplan. La sévérité de ces crises pourrait s'expliquer en partie par l'expansion du clone HPN sous inhibiteur du C3, d'après avis d'expert. Une vigilance particulière devra donc être portée sur ce risque en pratique clinique.

Enfin, dans la mesure où ASPAVELI (pegcetacoplan) est un inhibiteur de la protéine C3 du complément qui augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque du fait de ce mécanisme d'action, la Commission rappelle que sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de sérogroupe B, et/ou à une antibioprofylaxie, conformément au RCP en vigueur et sous réserve de l'avis du HCSP.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (cf. RCP).

## **► Recommandations particulières**

Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette pathologie rare, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par pegcetacoplan soient prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge de l'HPN. Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance, avec une vigilance particulière sur le risque de survenue de crise hémolytique et d'événement thrombotique.

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Motif de l'examen                     | Inscription  |
| Indication concernée                  | ASPAVELI (pegcetacoplan) est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois.  |
| SMR                                   | <p><b>IMPORTANT</b> dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par un inhibiteur de complément C5 depuis au moins 3 mois, <u>uniquement</u> en cas de taux d'hémoglobine &lt; 10,5 g/dl.</p> <p><b>INSUFFISANT</b> dans les autres situations cliniques de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>   |
| ASMR                                  | <p><b><u>Dans le périmètre du SMR suffisant : patients adultes anémiques avec une hémoglobine &lt; 10,5 g/dl après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois</u></b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité d'ASPAVELI (pegcetacoplan) par rapport à la poursuite de l'eculizumab sur l'amélioration du taux d'hémoglobine à 16 semaines chez des patients avec une hémoglobine &lt; 10,5 g/dl après au moins 3 mois de traitement par eculizumab à dose stable,</li> <li>- de la quantité d'effet importante démontrée sur ce critère pertinent, avec une différence de +3,84 g/dl en faveur du pegcetacoplan,</li> </ul> <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence d'analyse de supériorité disponible sur le critère du recours aux transfusions du fait de l'interruption de l'analyse hiérarchique en amont, seule la non-infériorité ayant été démontrée sur ce critère,</li> <li>- l'absence de données comparatives à long terme, permettant notamment d'évaluer l'impact du pegcetacoplan en comparaison à l'eculizumab sur la survenue des événements thrombotiques, principale cause de décès des patients,</li> <li>- la survenue plus fréquente d'hémolyses graves (4,9 % vs 2,6 % au cours de la période randomisée) ou ayant conduit à l'arrêt du traitement (7,3 % vs 0) dans le groupe pegcetacoplan après passage de l'eculizumab au pegcetacoplan,</li> <li>- l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie des patients,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère <b>qu'ASPAVELI (pegcetacoplan) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), chez les patients adultes anémiques., après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois, <u>uniquement</u> en cas de taux d'hémoglobine &lt; 10,5 g/dl.</b></p> <p><b><u>Dans les autres situations cliniques</u></b><br/>Sans objet</p> |
| ISP                                   | <b>ASPAVELI (pegcetacoplan) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>   |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>La Commission considère qu'ASPAVELI (pegcetacoplan) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- est un traitement de 2<sup>e</sup> intention chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois, <u>uniquement</u> en cas de taux d'hémoglobine &lt; 10,5 g/dl.</li> <li>- n'a pas de place dans le traitement de l'HPN dans les autres situations cliniques, faute de données.</li> </ul> <p>Dans la mesure où ASPAVELI (pegcetacoplan) est un inhibiteur de la protéine C3 du complément qui augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque du fait de ce mécanisme d'action, la CT rappelle que sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de séro groupe B, et/ou à une antibioprophyllaxie, conformément au RCP et sous réserve de l'avis du HCSP.</p>  |

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Population cible</b>              | La population cible d'ASPAVELI (pegcetacoplan) est estimée à environ 260 patients.  |
| <b>Recommandations particulières</b> | <p>► <b>Demandes inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette pathologie rare, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par pegcetacoplan soient prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge de l'HPN. Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance, avec une vigilance particulière sur le risque de survenue de crise hémolytique et d'événement thrombotique.</p> |

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan) 1 080 mg, solution pour perfusion sous-cutanée sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois ».

ASPAVELI, dont le principe actif est un inhibiteur du complément C3, a obtenu l'AMM le 13 décembre 2021.

ASPAVELI (pegcetacoplan) a reçu la désignation de « médicament orphelin » le 22 mai 2017, désignation qui confirmée le 5 novembre 2021 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Le pegcetacoplan s'administre en perfusion sous cutanée deux fois par semaine. Une perfusion à domicile et une auto-administration pourront être envisagées pour les patients ayant bien toléré le traitement dans les centres de traitement spécialisés, et sur recommandation du médecin du patient.

Il s'agit du 1<sup>er</sup> médicament autorisé dans l'HPN en 2<sup>ème</sup> intention chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois.

Par ailleurs, deux ATU nominatives ont été accordées par l'ANSM depuis le 15 juin 2020 pour 2 patients insuffisamment contrôlés par un seul inhibiteur du complément à l'issue de l'essai clinique PEGASUS, ils ont alors été traités par l'association pegcetacoplan et eculizumab dans le cadre de cette ATU (indication hors AMM).

A noter qu'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM dans l'indication de la demande d'inscription a été déposée par le laboratoire auprès de la Commission.

## 02 INDICATIONS

---

« ASPAVELI est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois. »

## 03 POSOLOGIE

---

« Posologie

Le pegcétacoplan peut être administré par un professionnel de santé, ou par le patient ou son aidant après une formation appropriée.

Le pegcétacoplan doit être administré deux fois par semaine sous la forme d'une perfusion sous-cutanée de 1 080 mg à l'aide d'une pompe à perfusion avec seringue disponible dans le commerce permettant de délivrer des volumes allant jusqu'à 20 mL. Les deux doses hebdomadaires doivent être administrées le jour 1 et le jour 4 de chaque semaine de traitement.

L'HPN est une maladie chronique et il est recommandé de poursuivre le traitement par ASPAVELI à vie, sauf si l'arrêt de ce médicament est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

*Utilisation d'ASPAVELI en relais d'un inhibiteur de C5*

Pendant les 4 premières semaines, le pegcétacoplan doit être administré à raison de deux doses sous-cutanées de 1 080 mg par semaine en complément de la dose d'inhibiteur de C5 déjà

administrée, afin de limiter le risque d'hémolyse liée à un arrêt brutal du traitement. Au-delà des 4 semaines, le patient devra arrêter l'inhibiteur de C5 et poursuivre le traitement par ASPAVELI en monothérapie.

#### *Ajustement de la dose d'ASPAVELI*

La posologie pourra être ajustée à 1 080 mg tous les trois jours (par exemple, jour 1, jour 4, jour 7, jour 10, jour 13, etc.) si le patient présente un taux de lactate déshydrogénase (LDH) dépassant 2 x la limite supérieure de la normale. En cas d'augmentation de la dose, le taux de LDH devra être surveillé deux fois par semaine pendant au moins 4 semaines (voir rubrique 4.4).

#### *En cas d'oubli d'une dose d'ASPAVELI*

Si une dose de pegcétacoplan a été oubliée, elle devra être administrée dès que possible et le traitement devra être poursuivi selon le calendrier habituel.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées (> 65 ans)*

Bien qu'aucune différence apparente liée à l'âge n'ait été observée dans les études cliniques, le nombre de patients âgés de 65 ans et plus n'était pas suffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. Il n'existe aucune donnée indiquant que des précautions particulières doivent être prises lors du traitement des patients âgés.

##### *Insuffisance rénale*

L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique (PK) du pegcétacoplan ; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de pegcétacoplan chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du pegcétacoplan chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

La sécurité et l'efficacité du pegcétacoplan n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; cependant, aucun ajustement posologique n'est préconisé car l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'impact sur la clairance du pegcétacoplan.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'ASPAVELI chez les enfants atteints d'HPN âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de < 12 ans, car aucune donnée de sécurité non-clinique n'est disponible pour ce groupe d'âge.

#### Mode d'administration

ASPAVELI doit être administré exclusivement par voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe à perfusion avec seringue disponible dans le commerce. Ce médicament peut être auto-administré. Avant de débiter l'auto-administration, le patient recevra des instructions de la part d'un professionnel de santé qualifié concernant les techniques de perfusion, l'utilisation d'une pompe à perfusion avec seringue, la tenue d'un carnet de suivi du traitement, l'identification des effets indésirables éventuels et les mesures à prendre le cas échéant.

ASPAVELI doit être perfusé dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les différents sites de perfusion doivent être espacés d'au moins 7,5 cm. Le patient doit changer de site de perfusion à chaque administration. L'administration de la perfusion dans des régions de peau présentant une sensibilité, une ecchymose, une rougeur ou un durcissement devra être évitée. Il conviendra d'éviter également les régions porteuses de tatouages, de cicatrices ou de vergetures. La durée habituelle de la perfusion est d'environ 30 minutes (si deux sites sont utilisés) ou d'environ 60 minutes (si un seul site est utilisé). Une fois la seringue de ce médicament préparée, la perfusion doit être débutée

rapidement. L'administration doit être réalisée dans les 2 heures après avoir préparé la seringue. Pour les instructions concernant la préparation et la perfusion du médicament, voir la rubrique 6.6 »

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Infections graves dues à des bactéries encapsulées

L'utilisation de pegcétacoplan pourrait prédisposer les patients à des infections graves dues à des bactéries encapsulées telles que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Afin de réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre ces bactéries, conformément aux recommandations locales en vigueur, au moins 2 semaines avant de recevoir ASPAVELI, sauf si le risque lié au report du traitement l'emporte sur le risque de développer une infection.

#### *Patients déjà vaccinés*

Avant de démarrer le traitement par ASPAVELI, chez les patients déjà vaccinés, il convient de vérifier que les patients ont bien reçu les vaccins contre les bactéries encapsulées *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de types A, C, W, Y et B, et *Haemophilus influenzae* de type B dans les 2 ans précédant le début du traitement par ASPAVELI.

#### *Patients non encore vaccinés*

Pour les patients non encore vaccinés, les vaccins nécessaires doivent être administrés au moins 2 semaines avant l'administration de la première dose d'ASPAVELI. Si un traitement immédiat est indiqué, les vaccins nécessaires devront être administrés dès que possible et le patient devra recevoir un traitement par des antibiotiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

#### *Surveillance des infections graves*

La vaccination pourrait ne pas suffire à prévenir une infection grave. Les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens devront être prises en considération. Tous les patients devront être suivis afin de surveiller l'apparition de signes précoces d'infections dues à des bactéries encapsulées telles que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, être évalués immédiatement en cas d'infection suspectée et recevoir un traitement antibiotique approprié si besoin. Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés et être invités à consulter immédiatement un médecin, le cas échéant. Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques liés à l'administration d'ASPAVELI. »

## **04 BESOIN MEDICAL**<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava et Micheli est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et par la survenue fréquente de thromboses. L'HPN est une pathologie rare dont la prévalence est estimée entre 1/70 000 et 1/80 000 habitants en Europe. L'incidence annuelle de la PNH est estimée à 1 à 10 nouveaux cas pour 1 million d'habitants.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, Version Juillet 2019.

<sup>2</sup> Parker, C., et al., Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2005. 106(12): p. 3699-709

<sup>3</sup> Khan, M., et al., Clinico-Haematological Features of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017. 27(1): p. 53-54.

<sup>4</sup> Sutherland, D.R., et al., ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018. 94(1): p. 23-48.

<sup>5</sup> Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. British Society for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187-207.

<sup>6</sup> Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Orphanet. Mise à jour octobre 2017.

<sup>7</sup> De Latour, R.P., et al., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*, 2008. 112(8): p. 3099-106.

<sup>8</sup> Stern and Connell : Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2019)

La maladie est due à des mutations somatiques du gène PIG-A (Xp22.1), codant pour une protéine nécessaire à la biosynthèse du glycosyl-phosphatidylinositol (GPI). La mutation a lieu dans une ou plusieurs cellule(s) souche(s) hématopoïétique(s). Les cellules sanguines présentent alors une sensibilité anormale à l'activité lytique du complément, responsable de l'hémolyse intravasculaire et d'une activation des plaquettes et des cellules endothéliales. Ces cellules déficientes sont appelées « clones HPN ».

Le diagnostic repose sur le tableau clinique et la présence d'une anémie hémolytique, et ce d'autant plus que sont associées une thrombose et/ou une cytopénie périphérique. Il est confirmé par la mise en évidence par cytométrie en flux à haute sensibilité, d'un déficit en protéines GPI-dépendantes dans les globules rouges, les monocytes et les granulocytes. L'analyse moléculaire n'est pas utilisée car les mutations responsables de la maladie ne sont ni homogènes, ni répétitives.

La maladie peut toucher tous les âges, mais elle affecte en particulier les jeunes adultes. Les manifestations cliniques sont variables et incluent une anémie hémolytique, des thromboses des vaisseaux de moyen et gros calibre (en particulier les veines hépatiques, abdominales, cérébrales et dermiques) et un déficit modéré à sévère de l'hématopoïèse pouvant entraîner une pancytopenie. Généralement, l'anémie se manifeste par une pâleur, une fatigue et un essoufflement à l'effort. L'hémoglobinurie peut se traduire par des urines foncées durant la nuit et le matin (environ 25 % des cas) et, dans certains cas, par une insuffisance rénale. Un ictère peut être présent. Selon leur localisation, les thromboses (qui touchent 30 à 40 % des patients sans traitement) peuvent entraîner des douleurs abdominales, une hépatomégalie, une ascite et des céphalées. L'HPN est une maladie chronique qui évolue par poussées d'hémolyse. Les périodes de crise peuvent être déclenchées par divers facteurs tels que, entre autres, une infection banale, une vaccination, une intervention chirurgicale ou certains antibiotiques. Une aplasie médullaire peut précéder, accompagner ou secondairement compliquer la maladie (40-50 % des cas).

Les principales causes de décès chez les patients avec une HPN sont les événements thromboemboliques et l'insuffisance rénale. Sans traitement, 25% des patients HPN décédaient dans les 10 ans selon le registre de la Société Française d'Hématologie portant sur 454 patients entre 1950 et 2005<sup>7</sup>. Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulative de leucémies aiguës myéloblastiques et de syndromes myélodysplasiques évalué à 10% à 15 ans.

La prise en charge des patients comprend actuellement l'eculizumab (SOLIRIS) pour prévenir l'hémolyse, les transfusions sanguines, et d'autres traitements symptomatiques qui n'ont pas d'indication validée dans le traitement de l'HPN tels que les anticoagulants. L'eculizumab, inhibiteur du complément C5, est le seul traitement médicamenteux ayant une indication remboursée dans l'HPN. Ce médicament est uniquement remboursé chez les adultes atteints d'HPN ayant un antécédent de transfusions<sup>9</sup>. Bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et chez les patients adultes sans antécédents de transfusions, l'eculizumab n'est pas remboursé dans ces populations, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription<sup>10</sup>.

La greffe de moelle osseuse est aujourd'hui le seul traitement qui permet de guérir l'HPN mais n'est indiquée que si une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique est associé du fait de la lourdeur et des risques liés à cette procédure.

En cas d'échec de l'eculizumab, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est parfois envisageable mais ces cas sont très rares, en raison d'un taux de mortalité élevée. Chez les patients ayant une réponse incomplète à l'eculizumab non éligibles à la greffe, la prise en charge repose sur l'apport transfusionnel seul.

---

<sup>9</sup> Avis de la commission de la Transparence du 24 octobre 2007 pour l'inscription de SOLIRIS 300 mg.

<sup>10</sup> En l'absence de demande d'inscription par le laboratoire, la Commission n'a pas évalué l'eculizumab dans ces populations. Avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 2016 à la suite des modifications des conditions d'inscription de SOLIRIS 300 mg (variation d'AMM de mars 2015).



A noter que le ravulizumab (ULTOMIRIS) a obtenu une AMM chez les patients adultes atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément, ou en relais de l'eculizumab chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois. Le ravulizumab n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab. A ce jour, le ravulizumab n'est pas encore disponible sur le marché français en l'absence de prise en charge et tarif publiés au Journal Officiel bien qu'ayant obtenu un avis favorable au remboursement de la Commission de Transparence en septembre 2020.<sup>11</sup>

**Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces pour prévenir l'hémolyse et diminuer le risque de complications thromboemboliques ainsi que les besoins transfusionnels, tout en étant bien tolérés et en améliorant le parcours de santé et/ou de vie des patients.**

## 05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents d'ASPAVELI (pegcetacoplan) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 2<sup>e</sup> intention chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

### 05.1 Médicaments

Les médicaments disposant actuellement d'une AMM (cf Tableau ci-dessous) dans l'HPN chez les patients adultes sont des traitements de **1<sup>ère</sup> intention** :

- **SOLIRIS (eculizumab)** : Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptômes cliniques indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels ;
- **ULTOMIRIS (ravulizumab)** chez les patients :
  - qui présentent une hémolyse avec un ou des symptômes cliniques indiquant une forte activité de la maladie
  - qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.

Actuellement il n'existe pas de médicament indiqué en cas d'échec à l'eculizumab.

Il convient de noter également que le ravulizumab n'est pas remboursable à ce jour (avis favorable de la Commission de la Transparence du 16/09/2020, en attente du JO).

---

<sup>11</sup> Avis de la commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour l'inscription d'ULTOMIRIS 300 mg.

| NOM (DCI)<br><i>Laboratoire</i>                             | CPT*<br>identique | Indication  | Date de l'avis   | SMR       | ASMR (Libellé)   | Prise en charge |
|---|-------------------|---|--|-----------|--|-----------------|
| SOLIRIS<br>(eculizumab)<br><br><b>Alexion<br/>France</b>    | Oui               | « SOLIRIS est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de l'HPN.<br>Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels ».  | Adultes ayant un antécédent de transfusions<br><br>Avis d'inscription : 24/10/2007 | Important | Compte tenu de la quantité d'effet observée sur la réduction du besoin de transfusions et sur l'amélioration de la qualité de vie la commission considère que SOLIRIS apporte une amélioration du service médical rendu importante ( <b>ASMR II</b> ) par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints d'HPN ayant un antécédent de transfusions.                         | Oui             |
| ULTOMIRIS<br>(ravulizumab)<br><br><b>Alexion<br/>France</b> | Oui               | « ULTOMIRIS est indiqué dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :<br>- chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie<br>- chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois. » | Avis d'inscription : 16/09/2020  | Important | <b>ASMR IV par rapport à SOLIRIS</b> (eculizumab) dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :<br>- qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie,<br>- qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois. | En cours        |

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

La greffe de moelle osseuse n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent car sa place est restreinte aux patients ayant une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique.

Les transfusions érythrocytaires, qui sont considérées comme un traitement de support.

### ► Conclusion

**Au total, les CCP sont :**

- **dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission limité aux patients de l'AMM uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl : les transfusions érythrocytaires.**
- **dans le périmètre non retenu au remboursement : SOLIRIS (éculizumab), dont la poursuite peut être envisagée en cas de réponse cliniquement stable après 3 mois de traitement, et ULTOMIRIS (ravulizumab) qui est indiqué en relais de l'éculizumab après un traitement stable d'au moins 6 mois.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan) dispose d'une AMM aux Etats-Unis sous le nom de marque EMPAVELI avec un libellé d'indication plus large que celle validée par l'AMM européenne : "EMPAVELI™ is indicated for the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)".

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

| Pays        | PRISE EN CHARGE      |   |
|-------------|----------------------|---|
|             | Oui / Non / En cours | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | En cours             | -   |
| Allemagne   | Oui                  | AMM   |
| Pays-Bas    | En cours             | -   |
| Belgique    | En cours             | -   |
| Espagne     | En cours             | -   |
| Italie      | En cours             | -   |

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ASPAVELI (pegcetacoplan) repose sur 2 études cliniques :

- Une étude de phase 1 (PHARAOH) multicentrique, ouverte, non randomisée, non comparative réalisées chez 9 patients et dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du pegcetacoplan en association au traitement standard des patients HPN traités par eculizumab.
- Une étude de phase 3 (PEGASUS), randomisée, ouverte, multicentrique et comparative versus eculizumab réalisée chez 80 patients atteints d'HPN traités par eculizumab, mais qui ont continué d'être anémiques, et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de pegcetacoplan.

Seules les données de l'étude APL2-302 (PEGASUS) sont présentées dans cet avis.

### 07.1 Efficacité : étude PEGASUS (APL2-302)

| Référence                            | Hillmen P, Szer J, Weitz I et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. <i>N Engl J Med.</i> 2021;384(11):1028-1037   |
|--------------------------------------|---|
| Clinicaltrials.gov                   | N° d'enregistrement : NCT03500549   |
| Objectif principal de l'étude        | Démontrer la supériorité de pegcetacoplan par rapport à l'eculizumab en termes de contrôle de l'anémie chez les patients adultes atteints d'HPN qui étaient traités par l'eculizumab à dose stable depuis au moins 3 mois et présentaient des taux d'hémoglobine < 10,5 g/dL.   |
| Type de l'étude                      | Étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée versus eculizumab, randomisée, en ouvert et en groupe parallèles.<br><br>Randomisation stratifiée sur les antécédents de transfusions v), formant ainsi 4 groupes de stratification.  |
| Date et durée de l'étude             | Date du 1 <sup>er</sup> patient inclus : 14 juin 2018<br>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 31 mai 2020<br>Etude conduite dans 44 centres dans 11 pays (dont 8 centres en France ayant inclus 16 patients)  |
| Principaux critères d'inclusion      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes (≥ 18 ans) ;</li> <li>- Diagnostic d'HPN confirmé par cytométrie en flux à haute sensibilité ;</li> <li>- Sous traitement par eculizumab. Le dosage d'eculizumab devait être stable depuis au moins 3 mois au moment de la visite d'éligibilité ;</li> <li>- Taux d'hémoglobine &lt;10,5 g/dL lors de la visite d'éligibilité ;</li> <li>- IMC &lt;35,0 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Nombre de réticulocytes &gt;1,0 LSN lors de la visite d'éligibilité ;</li> <li>- Nombre de plaquettes &gt;50 000/mm<sup>3</sup> lors de la visite d'éligibilité ;</li> <li>- Nombre de neutrophiles &gt;500/mm<sup>3</sup> lors de la visite d'éligibilité ;</li> <li>- Vaccination contre les infections à méningocoque de types A, C, W, Y et B (<i>N. meningitidis</i>), à pneumocoque (<i>S. pneumoniae</i>) et à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b (Hib) soit au cours des 2 ans précédant le Jour 1, soit au cours des 14 jours suivant l'initiation du traitement par pegcetacoplan</li> </ul> |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infection bactérienne active non résolue dans la semaine suivant la première dose de pegcetacoplan (J-28) ;</li> <li>- Traitement par fer, acide folique, vitamine B12, et érythropoïétine, à moins que le dosage ait été stable au cours des 4 semaines précédant la phase d'éligibilité ;</li> <li>- Déficit héréditaire du complément ;</li> <li>- Antécédent de greffe de moelle osseuse ;</li> <li>- Antécédents cardiaques.</li> </ul>   |
| Schéma de l'étude                    | L'étude comprenait 3 périodes successives : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une période d'éligibilité de 8 semaines ;</li> <li>• Une période de traitement de 52 semaines comprenant : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Une période de run-in de 4 semaines ;</li> </ul> </li> </ul>   |

- Une période contrôlée randomisée de 16 semaines (correspondant à la période d'évaluation principale) ;
- Une période en ouvert de 32 semaines ;
- Une période de suivi de 12 semaines

Pendant la période de run-in de 4 semaines, tous les patients ont reçu des doses sous-cutanées auto-administrées deux fois par semaine de pegcetacoplan 1 080 mg en plus de leur dose habituelle de traitement par eculizumab qui était administrée conformément à leur prescription, indépendamment du calendrier des visites de l'étude ou du calendrier d'administration du pegcetacoplan (c.-à-d. qu'il n'était pas nécessaire que l'administration de l'eculizumab coïncide avec celle du pegcetacoplan ou des visites de l'étude APL2-302).

Au jour 1, les patients ont reçu leur dose de pegcetacoplan et pouvaient recevoir de l'eculizumab en fonction de leurs calendriers d'administration. Les patients ont été ensuite randomisés soit dans le groupe 1 (pegcetacoplan en monothérapie) soit dans le groupe 2 (eculizumab en monothérapie).

Les patients du groupe 1 ont reçu le pegcetacoplan, et les patients du groupe 2 ont reçu l'eculizumab pendant 16 semaines. Les visites sur sites pour les mesures d'évaluation étaient prévues aux semaines 1, 2, 4, 6, 8, 12 et 16.

A la fin de la période randomisée contrôlée de 16 semaines, les patients sont entrés dans une période d'extension de traitement de 32 semaines, en ouvert, durant laquelle tous les patients recevaient le pegcetacoplan deux fois par semaine à la dose de 1 080 mg. Les patients qui étaient précédemment traités par eculizumab recevaient le pegcetacoplan en plus de l'eculizumab pendant 4 semaines (semaines 17 à 20).

A la fin des 52 semaines de traitement, l'ensemble des patients avait la possibilité d'entrer dans une nouvelle phase d'extension en ouvert pour continuer à recevoir un traitement par pegcetacoplan pendant une période de 4 ans. Pour ceux qui ne souhaitaient pas entrer dans l'étude d'extension, une période de suivi de 12 semaines était prévue.

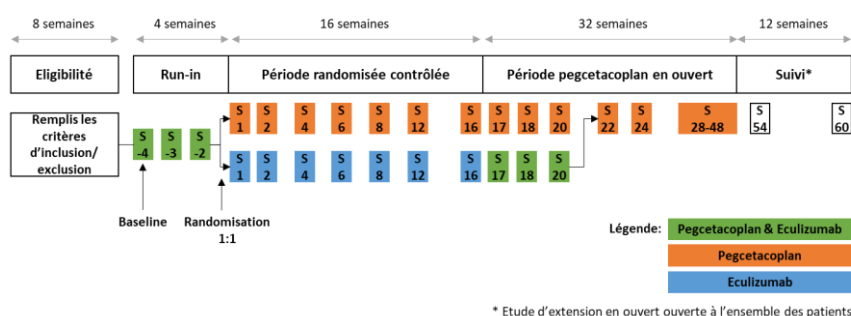


Figure 1 - Schéma de l'étude APL2-302

#### Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

Groupe pegcetacoplan :

- Dose de 1 080 mg administrée par perfusion sous-cutanée deux fois par semaine (ou tous les trois jours si le patient ne répondait pas suffisamment à la dose de 1 080 mg deux fois par semaine, c'est-à-dire si le taux de LDH >2 LSN)

Groupe eculizumab :

- Dose stable habituelle du patient administré par voie intraveineuse deux fois par mois

#### Critère de jugement principal

**Variation du taux d'hémoglobine à la semaine 16 par rapport à l'inclusion (analyse ITT)**

#### Critères de jugement secondaires

Critères de jugement hiérarchisés :

- **Absence de recours à la transfusion définie par la proportion de patients n'ayant pas eu recours à une transfusion à la semaine 16 ;**
- **Variation du taux de réticulocytes à la semaine 16 par rapport à l'inclusion ;**
- **Variation du taux de LDH à la semaine 16 par rapport à l'inclusion ;**
- **Variation de la qualité de vie, évaluée par l'échelle de la fatigue sur le Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT – version 4) entre l'inclusion et la semaine 16**

|   |   |
|---|---|
|   | <p><u>Autres critères de jugement secondaires (exploratoires) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation <math>\geq 1</math> g/dL du taux d'hémoglobine en l'absence de transfusion à la semaine 16 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>- Normalisation des réticulocytes en l'absence de transfusion, définie comme le nombre absolu de réticulocytes étant en dessous de la limite supérieure de la normale à la semaine 16 ;</li> <li>- Normalisation de l'hémoglobine en l'absence de transfusion, définie comme le taux d'hémoglobine étant supérieur ou égal à la limite inférieure de la normale à la semaine 16 ;</li> <li>- Variation du taux de bilirubine indirecte à la semaine 16 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>- Variation du taux d'haptoglobine à la semaine 16 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>- Variation de la qualité de vie selon l'échelle LASA<sup>12</sup> (Linear Analog Scale Assessment) entre l'inclusion et la semaine 16 ;</li> <li>- Variation de la qualité de vie selon l'échelle QLQ-C30 de l'EORTC<sup>13</sup> entre l'inclusion et la semaine 16 ;</li> <li>- Nombre d'unités de globules rouges transfusées pendant la période randomisée contrôlée (de &gt;Jour 1 jusqu'à la semaine 16 et de la semaine 4 à la semaine 16).</li> </ul> <p><b>Note : En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne seront pas présentés.</b></p>   |
| <p><b>Taille de l'échantillon</b></p>         | <p>Pour mettre en évidence une différence d'au moins 1 g/dl (taille d'effet = 0,833) entre les deux groupes de traitement, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 5 %, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 64 patients (32 dans chaque bras).</p> <p>Afin de tenir compte de possibles sorties d'étude, ce nombre a été augmenté à 70 patients.</p>  |
| <p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p> | <p><u>Analyse du critère de jugement principal</u></p> <p>La comparaison entre les groupes était basée sur un modèle mixte de mesures répétées (MMRM), avec le taux d'hémoglobine à l'inclusion comme variable continue, les temps de mesure comme variable catégorielle, et les groupes de traitements, les variables de stratification et l'interaction temps par traitement comme effets fixes. Le seuil de significativité unilatéral était fixé à 2,5%.</p> <p>Les transfusions ont été considérées comme des événements intercurrents susceptibles d'influer sur les résultats. Les données après la première transfusion ont donc été censurées. Ainsi, si un patient recevait une transfusion pendant la période randomisée contrôlée ou était sorti de l'étude, les taux d'Hb étaient inclus dans l'analyse jusqu'au moment de la transfusion ou de la sortie d'étude.</p> <p>Les transfusions étaient administrées pendant l'étude si le taux d'Hb était inférieur à 7 g/dL en l'absence de symptômes ou inférieur à 9 g/dL en présence de symptômes. Toute transfusion réalisée en dehors de ces critères était considérée comme une déviation au protocole.</p> <p><u>Méthode d'analyse des critères secondaires :</u></p> <p>Afin de contrôler l'erreur de type 1, l'analyse des 4 critères de jugements secondaires basée sur des tests de non-infériorité a suivi une procédure séquentielle hiérarchisée définie a priori. Si la non-infériorité était démontrée pour l'ensemble de ces 4 critères, la supériorité de ces mêmes critères était ensuite testée selon le même ordre hiérarchique.</p> <p>La proportion de patients n'ayant pas eu recours à une transfusion était tabulée par groupe de traitement et comparée entre les groupes en utilisant le test du <math>X^2</math> de Cochran-Mantel-Haenszel. Les variations par rapport à l'inclusion du nombre de</p> |

<sup>12</sup> L'évaluation par échelle analogique linéaire (LASA) comprend cinq items simples, chacun ciblant un domaine spécifique de la qualité de vie : bien-être physique (fatigue, niveau d'activité...), le bien être émotionnel (dépression, anxiété, stress...), le bien être spirituel et le bien être intellectuel. Un item pour la QDV globale est également inclus. L'échelle va de 0 (le plus mauvais état perçu) à 10 (le meilleur état perçu).

<sup>13</sup> L'échelle de l'EORTC (Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire), comporte 30 questions, évaluant l'état de la santé globale, à travers cinq échelles fonctionnelles (physique, rôle, cognitive, sociale et émotionnelle) et trois échelles de symptômes (nausées, douleurs, fatigue) sur la base de 24 questions et 6 items simples (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et impact financier) sur la base des 6 questions restantes.

réticulocytes, du taux de LDH et du score FACIT étaient analysées à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées (MMRM).

#### Analyse en sous-groupes

Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont également été analysés par sous-groupes prédéfinis basés sur les antécédents de transfusions (<4 ou ≥4 transfusions érythrocytaires dans l'année précédant la première dose de traitement de l'étude [J-28]) et le taux de plaquettes lors de la phase d'éligibilité (<100 000/mm<sup>3</sup> ou ≥100 000/mm<sup>3</sup>).

Des analyses en sous-groupes en fonction du genre, de l'ethnie et de l'âge ont également été réalisées.

#### Population d'analyse

Les différentes populations étaient définies dans le protocole de la façon suivante :

- Population run-in : définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de pegcetacoplan
- Population ITT : définie par l'ensemble des patients randomisés. Les résultats d'efficacité de l'étude sont présentés dans cette population.
- Population de tolérance : définie par l'ensemble des patients ayant été randomisés dans un groupe de traitement et ayant reçu au moins une dose en monothérapie du traitement à l'étude. Les résultats de tolérance de l'étude sont présentés dans cette population.
- Population ITTm : définie par l'ensemble des patients de la population ITT ayant reçu au moins une dose en monothérapie au-delà de la visite de la 4<sup>ème</sup> semaine après l'allocation randomisée au traitement pendant la période randomisée contrôlée
- Population per protocole (PP) : définie par l'ensemble des patients de la population ITT n'ayant jamais enfreint aucun critère d'inclusion ou d'exclusion et/ou dévié du protocole d'une manière telle que cela pourrait impacter les évaluations d'efficacité.

#### Principaux amendements au protocole

- Amendement au protocole 1 (21 août 2018) :
  - Ajout du critère d'inclusion #13 : les patients devaient avoir un IMC ≤40 pour être éligible à l'étude
  - Modification du critère d'inclusion #5 : nombre de réticulocytes >1,0 LSN lors de la visite d'éligibilité (versus 1,5 LSN dans la version précédente)
- Amendement au protocole 2 (13 décembre 2018) :
  - Phase d'éligibilité étendue jusqu'à 8 semaines (Semaine -12)
- Amendement au protocole 3 (8 février 2019) :
  - Réorganisation des critères secondaires en critères secondaires clés et critères secondaires. La classification de « critères tertiaires » a été supprimée et les anciens critères tertiaires ont été reclassifiés en critères secondaires.
  - Modification des facteurs de stratification de la manière suivante :
    - Nombre de transfusions érythrocytaires au cours des 12 mois précédant J28 (<4 ou ≥4) (vs. nombre d'unités de concentré érythrocytaire transfusées au cours des 12 mois précédant J28 (<3 ou ≥3))
    - Taux de plaquettes lors de la phase d'éligibilité (<100 000/mm<sup>3</sup> ou ≥100 000/mm<sup>3</sup>) (pas de changement)
  - Modification du critère d'inclusion #13 : exclusion des sujets avec un IMC ≥35,0 kg/m<sup>2</sup>
- Amendement au protocole 4 (16 août 2019) :

Mise à jour du critère d'ajustement de la dose pour rendre obligatoire une augmentation à 1 080 mg tous les 3 jours dès que le taux de LDH est supérieur à 2 fois la LSN (versus la nécessité d'attendre que le taux de LDH soit élevé sur 2 occasions successives à au moins une semaine d'intervalle).



## **Résultats :**

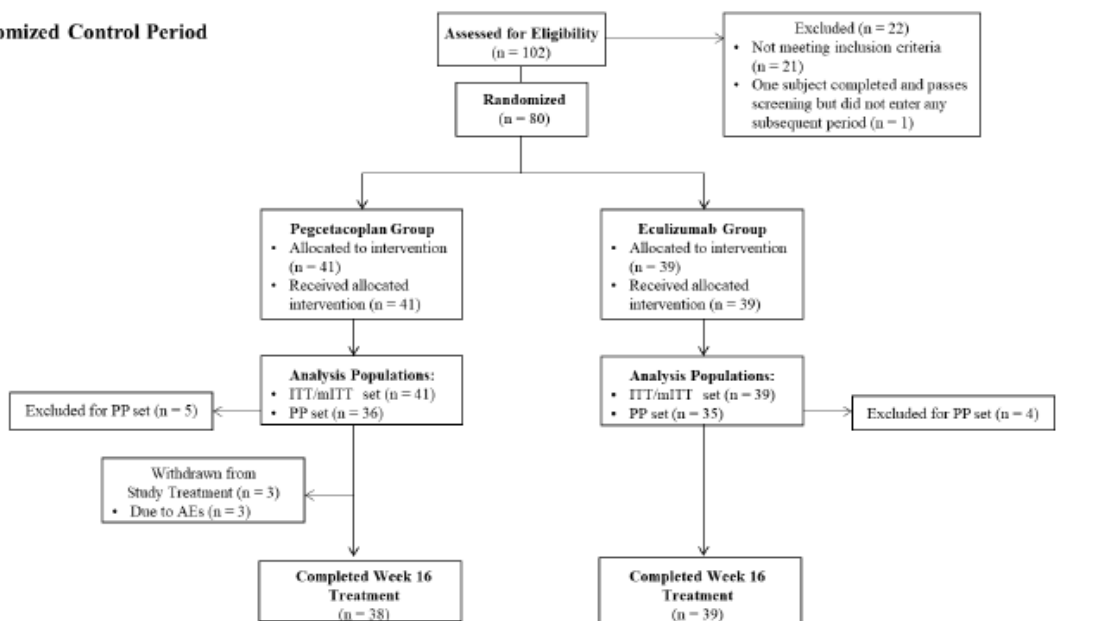
### **► Effectifs**

Au total, 80 patients ont été randomisés dans l'étude : 41 dans le groupe pegcetacoplan et 39 dans le groupe eculizumab.

Trois patients, tous dans le bras pegcetacoplan, ont arrêté le traitement à l'étude pendant la période randomisée contrôlée en raison d'un événement indésirable (épisode d'hémolyse intercurrent).

Les patients qui ont terminé la période randomisée contrôlée (n=77) sont entrés dans la période de traitement non comparative en ouvert de 32 semaines et parmi ces patients 67 patients (87,0%) ont terminé l'étude en ouvert, dont 32 patients (82,1%) dans le groupe pegcetacoplan crossover (eculizumab → pegcetacoplan) et 35 patients (92,1%) dans le groupe pegcetacoplan continu (pegcetacoplan → pegcetacoplan).

## Randomized Control Period



## Open-Label Period

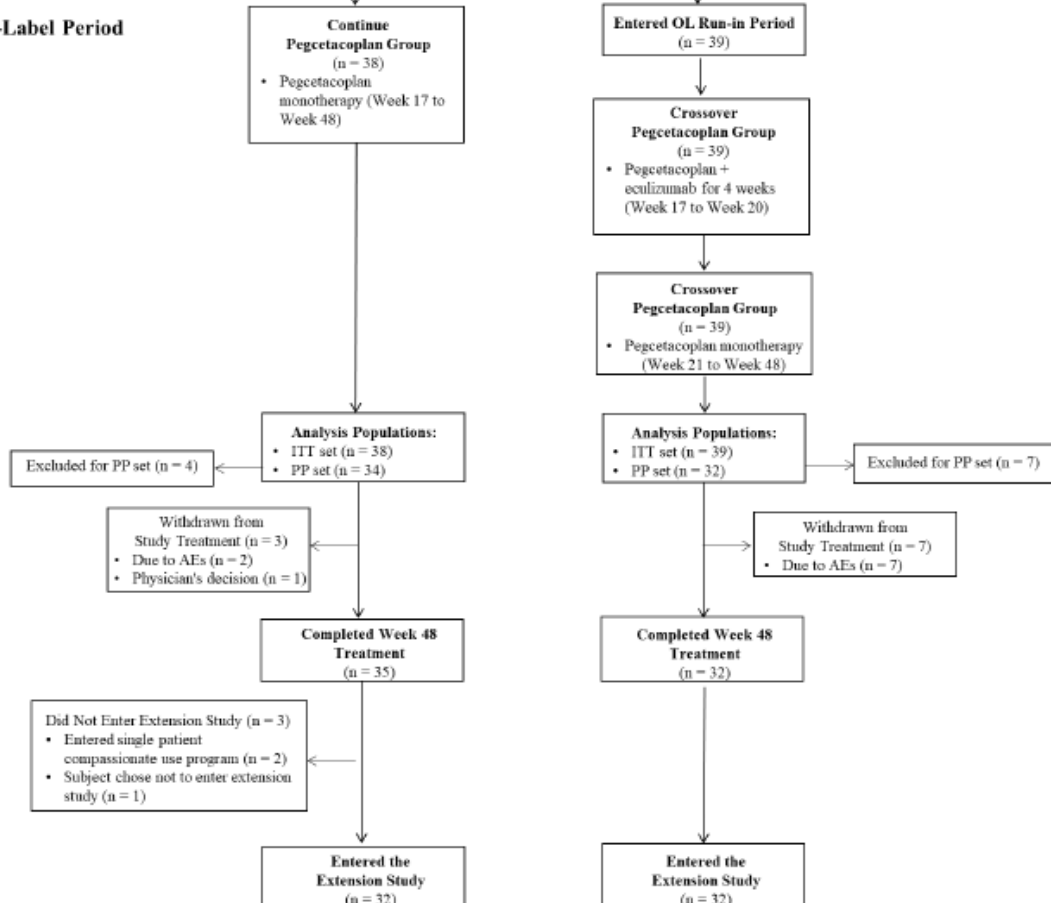


Figure 2 - Diagramme de flux de l'étude PEGASUS

La population ITT, la population ITTm et la population de tolérance comprenaient les 80 patients randomisés dans l'étude. Neuf patients (11,25 %) ont été exclus de la population per protocole (PP) : 5 patients dans le groupe pegcetacoplan et 4 patients dans le groupe eculizumab ; 4 de ces exclusions étaient dues à des déviations majeures au protocole, 2 à des divergences de résultats entre les laboratoires locaux et le laboratoire central, et 3 à des arrêts de traitement avant la semaine 16. Un autre patient, du groupe eculizumab aurait dû être exclu de la population PP en raison d'une déviation majeure au protocole non saisie initialement.

## ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient globalement comparables entre les groupes. L'âge moyen des patients était de 48,8 ans. A noter que la proportion de patients ayant eu au moins 4 antécédents de transfusions au cours des derniers 12 mois de même que le taux moyen de LDH à l'inclusion étaient plus élevés dans le groupe eculizumab. Les caractéristiques sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude PEGASUS**

|   | Groupe pegcetacoplan<br>(N = 41) | Groupe eculizumab<br>(N =39) | Total<br>(N =80)  |
|---|----------------------------------|------------------------------|-------------------|
| <b>Age, ans</b>   |                                  |                              |                   |
| Moyenne (ET)  | 50,2 (16,29)                     | 47,3 (15,81)                 | 48,8 (16,02)      |
| <b>Sexe, n (%)</b>  |                                  |                              |                   |
| Homme   | 14 (34,1)                        | 17 (43,6)                    | 31 (38,7)         |
| Femme   | 27 (65,9)                        | 22 (56,4)                    | 49 (61,3)         |
| <b>Région, n (%)</b>  |                                  |                              |                   |
| Asie Pacifique  | 6 (14,6)                         | 12 (30,8)                    | 18 (22,5)         |
| Europe  | 25 (61,0)                        | 19 (48,7)                    | 44 (55,0)         |
| Amérique du Nord  | 10 (24,4)                        | 8 (20,5)                     | 18 (22,5)         |
| <b>Catégorie d'âge, n (%)</b>                                     |                                  |                              |                   |
| [18 ans ; 65 ans]   | 31 (75,6)                        | 32 (82,1)                    | 63 (78,8)         |
| > 65 ans  | 10 (24,4)                        | 7 (17,9)                     | 17 (21,3)         |
| <b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>                                      |                                  |                              |                   |
| Moyenne (ET)  | 26,73 (4,33)                     | 25,90 (4,27)                 | 26,33 (4,29)      |
| <b>Délai entre le diagnostic d'HPN et J-28, années</b>            |                                  |                              |                   |
| Moyenne (ET)  | 8,74 (7,36)                      | 11,68 (9,58)                 | 10,18 (8,59)      |
| <b>Durée de traitement par eculizumab avant J-28, jours</b>       |                                  |                              |                   |
| Moyenne (ET)  | 1868,0 (1568,0)                  | 1743,5 (1329,7)              | 1807,3 (1448,9)   |
| <b>Dosage et schéma posologique d'eculizumab, n (%)</b>           |                                  |                              |                   |
| IV 900 mg toutes les 2 semaines                                   | 26 (63,4)                        | 30 (76,9)                    | 56 (70,0)         |
| IV 900 mg tous les 11 jours                                       | 1 (2,4)                          | 0                            | 1 (1,3)           |
| IV 1200 mg toutes les 2 semaines                                  | 12 (29,3)                        | 9 (23,1)                     | 21 (26,3)         |
| IV 1500 mg toutes les 2 semaines                                  | 2 (4,9)                          | 0                            | 2 (2,5)           |
| <b>Taux de plaquettes, x10<sup>9</sup>/L</b>                      |                                  |                              |                   |
| Moyenne (écart-type)  | 166,6 (98,28)                    | 146,9 (68,81)                | 157 (85,24)       |
| <100 000 (nombre/mm <sup>3</sup> ), n (%)                         | 12 (29,3)                        | 9 (23,1)                     | 21 (26,3)         |
| ≥100 000 (nombre/mm <sup>3</sup> ), n (%)                         | 29 (70,7)                        | 30 (76,9)                    | 59 (73,8)         |
| <b>Taux d'Hb, g/dL</b>  |                                  |                              |                   |
| Moyenne (ET)  | 8,69 (1,08)                      | 8,68 (0,89)                  | 8,69 (0,98)       |
| Médiane (min, max)  | 8,57 (6,0 ; 10,8)                | 8,80 (6,9 ; 10,1)            | 8,60 (6,0 ; 10,8) |
| <b>Taux de LDH, U/L</b>   |                                  |                              |                   |
| Moyenne (ET)  | 257,48 (97,65)                   | 308,64 (284,84)              | 282,42 (210,99)   |
| <b>Nombre de réticulocytes, x10<sup>9</sup>/L</b>                 |                                  |                              |                   |
| Moyenne (ET)  | 217,52 (74,96)                   | 216,15 (69,14)               | 216,85 (71,73)    |
| <b>Taux d'haptoglobine (g/L)</b>                                  |                                  |                              |                   |
| Moyenne (ET)  | 0,144 (0,1253)                   | 0,125 (0,1163)               | 0,135 (0,1206)    |
| <b>Taux de bilirubine total (µmol/L)</b>                          |                                  |                              |                   |
| Moyenne (ET)  | 42,52 (31,465)                   | 40,51 (26,639)               | 41,54 (29,045)    |
| <b>Score FACIT-Fatigue total</b>                                  |                                  |                              |                   |
| Moyenne (ET)  | 32,16 (11,38)                    | 31,55 (12,51)                | 31,87 (11,87)     |
| <b>Nombre de transfusions au cours des 12 mois précédent J-28</b> |                                  |                              |                   |
| Moyenne (ET)  | 6,1 (7,26)                       | 6,9 (7,72)                   | 6,5 (7,45)        |
| <4, n (%)   | 20 (48,8)                        | 16 (41,0)                    | 36 (45,0)         |
| 0, n (%)  | 10 (24,4)                        | 10 (25,6)                    | 20 (25,0)         |
| 1, n (%)  | 4 (9,8)                          | 3 (7,7)                      | 7 (8,8)           |
| 2, n (%)  | 3 (7,3)                          | 3 (7,7)                      | 6 (7,5)           |
| 3, n (%)  | 3 (7,3)                          | 0                            | 3 (3,8)           |
| ≥4, n (%)   | 21 (51,2)                        | 23 (59,0)                    | 44 (55,0)         |

## ► Critère de jugement principal

L'analyse principale était prévue sur la population ITT à la semaine 16.

Le pegcetacoplan a démontré sa supériorité par rapport à l'eculizumab sur le critère de jugement principal, la variation du taux d'hémoglobine à la semaine 16 par rapport à l'inclusion : + 2,37 g/dl

dans le groupe pegcetacoplan *versus* - 1,47 g/dl dans le groupe eculizumab, soit une **différence statistiquement significative entre les deux groupes +de 3,84 g/dL en faveur du pegcetacoplan (IC95% [2,33 ; 5,34] ; p<0,0001).**

Des résultats cohérents ont également été observés dans l'ensemble des 4 sous-groupes de stratification, de même que dans l'analyse de sensibilité exploratoire avec les données non censurées (transfusions non censurées).

A 48 semaines, la variation moyenne du taux d'Hb par rapport à l'inclusion était de :

- 2,47 g/dL chez les patients du groupe pegcetacoplan (n=33)
- 2,93 g/dL chez les patients du groupe eculizumab / pegcetacoplan (n=30)
- 2,69 g/dL chez tous les patients traités par pegcetacoplan (n=63)

#### ► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses

Conformément au protocole, l'analyse hiérarchique a été interrompue suite à l'absence de démonstration de la non-infériorité sur le 3<sup>ème</sup> critère secondaire de la hiérarchie prédéfinie (variation du taux de LDH). L'analyse de non-infériorité du 4<sup>ème</sup> critère (score FACIT Fatigue) de même que les analyses de supériorité n'ont ainsi pas pu être réalisées.

L'analyse de ces critères de jugement secondaires a été faite sur la population ITT.

#### - Absence de transfusions

La non-infériorité du traitement par pegcetacoplan en termes de pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à la transfusion par rapport au traitement par eculizumab a été démontrée (borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence supérieure au seuil pré-spécifié de -20%) dans la population ITT : 85,4% des patients dans le bras pegcetacoplan *versus* 15,4% dans le bras eculizumab, avec une différence ajustée entre les deux groupes de 62,53% (IC<sub>95%</sub> : [48,3 ; 76,8] ; p<0,0001).

#### - Variation du nombre absolu de réticulocytes

Le pegcetacoplan a démontré sa non-infériorité à l'eculizumab sur la variation du nombre absolu de réticulocytes à la semaine 16 par rapport à l'inclusion avec une différence moyenne entre les deux groupes de -163,61 x 10<sup>9</sup> cellules/L (IC<sub>95%</sub> : [-189,91 ; -137,30] ; p < 0,0001). La borne supérieure de l'IC<sub>95%</sub> était inférieure à la marge de non-infériorité prévue au protocole de 10 x 10<sup>9</sup> cellules/L.

#### - Variation du taux de LDH

**La non-infériorité de pegcetacoplan par rapport à l'eculizumab n'a pas été démontrée à 16 semaines en termes de variation du taux de LDH.**

A la semaine 16, la variation moyenne des moindres carrés du taux de LDH par rapport à l'inclusion était de -14,76 U/L dans le groupe pegcetacoplan et -10,12 U/L dans le groupe eculizumab, avec une différence moyenne de -4,63 U/L (IC<sub>95%</sub> [-181,30 ; 172,04] ; p=0,9557). La borne supérieure de l'IC<sub>95%</sub> n'était pas inférieure à la marge de non-infériorité prévue au protocole de 20 U/L.

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PEGASUS (APL2-302) notamment à l'aide de l'échelle générique FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) et de l'échelle QLQ-C30 de l'EORTC développée pour les patients atteints de cancer.

Seul le score FACIT-Fatigue a été inclus dans la procédure séquentielle hiérarchisée des analyses secondaires en vue de contrôler l'inflation du risque alfa. Néanmoins, en raison de l'interruption de la procédure séquentielle hiérarchisée des critères de jugements secondaires en amont de ce critère, la non-infériorité n'a pu être évaluée qu'à titre exploratoire. A titre informatif, la variation moyenne ajustée des scores FACIT-Fatigue à la semaine 16 a été de +9,22 pour le groupe pegcetacoplan vs. -2,65 points pour le groupe eculizumab.

A noter que l'étude PEGASUS est une étude ouverte, ce qui est une source de biais majeur pour l'évaluation de critères subjectifs.

Compte tenu de ces différentes réserves, aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques : étude PEGASUS (APL2-302)

#### ► Population d'analyse et exposition au traitement

La population d'analyse de la tolérance dans l'étude APL2-302 était constituée de l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose en monothérapie du traitement à l'étude, soit un total de 80 patients (pegcetacoplan n=41 et eculizumab n=39).

Pendant la période de run-in, 80 patients ont reçu à la fois pegcetacoplan et eculizumab pendant une durée moyenne de 28,8 jours dans le groupe pegcetacoplan et 23,0 jours dans le groupe eculizumab.

Pendant la période randomisée contrôlée, 41 patients ont été traités par pegcetacoplan pendant une durée moyenne de 104,9 jours et 39 patients par eculizumab pendant une durée moyenne de 98,4 jours.

Pendant la période en ouvert, 77 patients ont été traités par pegcetacoplan pendant une durée moyenne de 209,8 jours.

Au total, sur la totalité de l'étude, 80 patients ont reçu du pegcetacoplan pendant une durée moyenne de 258,3 jours.

#### ► Tolérance générale

Au cours de la période de run-in de 4 semaines, 86,3 % des patients (n=69/80) ont présenté au moins un événement indésirable (EI). Aucun EI n'a conduit à un arrêt de traitement. Un EI grave (sepsis), considéré comme étant lié à la fois à pegcetacoplan et à eculizumab, a été rapporté mais a été résolu alors que les deux traitements étaient maintenus.

Au cours de la période randomisée contrôlée de 16 semaines, 87,8 % des patients (n=36/41) ont présenté au moins un EI dans le groupe pegcetacoplan et 87,2 % dans le groupe eculizumab.

La majorité des EI rapportés était d'intensité légère à modérée. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI grave était respectivement de 17,1 % (n=7) dans le groupe pegcetacoplan et de 15,4 % (n=6) dans le groupe eculizumab, le plus fréquent ayant été des réactions au site d'injection ou de perfusion, des infections et des troubles gastro-intestinaux.

Trois patients du groupe pegcetacoplan (7,3%) ont arrêté l'étude en raison d'un EIG (dont un en raison d'un épisode hémolytique intercurrent). Dans l'ensemble, les EI hémolytiques sont survenus moins fréquemment dans le groupe pegcetacoplan que dans le groupe eculizumab (9,8% vs. 28,2%).

Parmi les patients qui ont présenté un EI considéré comme lié au traitement, 39% (16 patients) étaient dans le groupe pegcetacoplan et 17,9% (7 patients) étaient dans le groupe eculizumab. La plupart de ces EI étaient des réactions au site d'injection (36,6% dans le groupe pegcetacoplan vs. 2,6% dans le groupe eculizumab).

Aucun décès n'est survenu durant la période randomisée contrôlée.

Au cours de la période en ouvert, 71 patients (92,2%) ont présenté au moins un EI, dont la majorité était d'intensité légère (42,9%) à modérée (26,0%). Dix-huit patients (23,4%) ont présenté au moins un EIG. Neuf patients (11,7%) ont arrêté l'étude en raison d'un EI et un patient (1,3%) est décédé des suites d'une infection à la COVID-19.

#### ► EI les plus fréquents

Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10\%$  des patients dans l'un des deux groupes de traitement) étaient les suivants :

- Erythème au site d'injection : 17,1% des patients du bras pegcetacoplan *versus* 0% des patients du bras eculizumab ;
- Réaction au site d'injection : 12,2% des *versus* 0% ;
- Fatigue : 4,9% *versus* 15,4% ;
- Douleur dorsale : 7,3% *versus* 10,3% ;
- Diarrhée : 22,0% *versus* 2,6% ;
- Douleur abdominale : 12,2% *versus* 10,3% ;
- Hémolyse : 9,8% *versus* 23,1% ;
- Anémie : 0% *versus* 12,8% ;
- Céphalée : 7,3% *versus* 23,1% ;
- Vertiges : 2,4% *versus* 10,3% ;

Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 3\%$  des patients dans l'un des deux bras de traitement) sont résumés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Au total, les EI les plus fréquents ans le groupe pegcetacoplan ont été les réactions au site d'injection (36,6%) et les diarrhées (22%). Aucun de ces évènements n'a conduit à un arrêt de traitement et tous les évènements étaient considérés d'intensité légère, à l'exception d'un évènement de réaction au site d'injection considéré comme modérée.

Tableau 1 - Evénements indésirables par System Organ Class (SOC) rapportés chez au moins 3% des patients dans l'un des deux bras de traitement dans l'étude APL2-302 (Population de tolérance)

| <b>Variables</b>  | <b>Pegcetacoplan<br/>(n=41)</b> | <b>Eculizumab<br/>(n=39)</b> |
|---|---------------------------------|------------------------------|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration     | <b>22 (53,7)</b>                | <b>14 (35,9)</b>             |
| <i>Erythème au site d'injection</i>                         | 7 (17,1)                        | 0                            |
| <i>Réaction au site d'injection</i>                         | 5 (12,2)                        | 0                            |
| <i>Gonflement au site d'injection</i>                       | 4 (9,8)                         | 0                            |
| <i>Asthénie</i>   | 3 (7,3)                         | 3 (7,7)                      |
| <i>Induration au site d'injection</i>                       | 3 (7,3)                         | 0                            |
| <i>Fatigue</i>  | 2 (4,9)                         | 6 (15,4)                     |
| <i>Contusion au site d'injection</i>                        | 2 (4,9)                         | 0                            |
| <i>Fièvre</i>   | 2 (4,9)                         | 2 (5,1)                      |
| <i>Douleur au site de vaccination</i>                       | 0                               | 2 (5,1)                      |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques             | <b>16 (39,0)</b>                | <b>7 (17,9)</b>              |
| <i>Douleurs dorsale</i>                                     | 3 (7,3)                         | 4 (10,3)                     |
| <i>Douleurs aux extrémités</i>                              | 3 (7,3)                         | 1 (2,6)                      |
| <i>Arthralgie</i>   | 2 (4,9)                         | 1 (2,6)                      |
| <i>Douleur à la nuque</i>                                   | 2 (4,9)                         | 0                            |
| Affections gastro-intestinales                              | <b>15 (36,6)</b>                | <b>9 (23,1)</b>              |
| <i>Diarrhée</i>   | 9 (22,0)                        | 1 (2,6)                      |
| <i>Douleur abdominale</i>                                   | 5 (12,2)                        | 4 (10,3)                     |
| <i>Douleur abdominale haute</i>                             | 2 (4,9)                         | 0                            |
| <i>Nausées</i>  | 2 (4,9)                         | 2 (5,1)                      |
| <i>Vomissement</i>  | 0                               | 3 (7,7)                      |
| Infections et infestations                                  | <b>12 (29,3)</b>                | <b>10 (25,6)</b>             |
| <i>Herpès oral</i>  | 2 (4,9)                         | 0                            |
| <i>Infection virale des voies respiratoires supérieures</i> | 2 (4,9)                         | 2 (5,1)                      |
| <i>Infection du tractus urinaire</i>                        | 0                               | 2 (5,1)                      |
| Affections hématologiques et du système lymphatique         | <b>7 (17,1)</b>                 | <b>16 (41,0)</b>             |
| <i>Hémolyse</i>   | 4 (9,8)                         | 9 (23,1)                     |
| <i>Thrombocytopénie</i>                                     | 2 (4,9)                         | 0                            |
| <i>Anémie</i>   | 0                               | 5 (12,8)                     |
| Troubles du système nerveux central                         | <b>6 (14,6)</b>                 | <b>12 (30,8)</b>             |
| <i>Céphalée</i>   | 3 (7,3)                         | 9 (23,1)                     |
| <i>Vertiges</i>   | 1 (2,4)                         | 4 (10,3)                     |
| Affections vasculaires                                      | <b>5 (12,2)</b>                 | <b>2 (5,1)</b>               |
| <i>Hypertension</i>   | 3 (7,3)                         | 1 (2,6)                      |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané               | <b>4 (9,8)</b>                  | <b>2 (5,1)</b>               |
| <i>Erythème</i>   | 2 (4,9)                         | 0                            |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition                  | <b>3 (7,3)</b>                  | <b>4 (10,3)</b>              |
| <i>Perte d'appétit</i>                                      | 0                               | 2 (5,1)                      |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales      |                                 |                              |
| <i>Dyspnée</i>  | 1 (2,4)                         | 2 (5,1)                      |
| <i>Douleur oropharyngée</i>                                 | 0                               | 2 (5,1)                      |
| Affections hépatobiliaires                                  | <b>2 (4,9)</b>                  | <b>5 (12,8)</b>              |
| <i>Hyperbilirubinémie</i>                                   | 0                               | 2 (5,1)                      |
| Affections psychiatriques                                   | <b>2 (4,9)</b>                  | <b>5 (12,8)</b>              |
| <i>Anxiété</i>  | 1 (2,4)                         | 2 (5,1)                      |
| <i>Insomnie</i>   | 0                               | 2 (5,1)                      |
| Affections cardiaques                                       | <b>1 (2,4)</b>                  | <b>2 (5,1)</b>               |
| <i>Palpitations</i>   | 0                               | 2 (5,1)                      |
| Affections du rein et des voies urinaires                   | <b>1 (2,4)</b>                  | <b>7 (17,9)</b>              |
| <i>Chromaturie</i>  | 0                               | 2 (5,1)                      |

## ► El d'intérêt particulier

Concernant les réactions au site d'injection, au cours de la période randomisée contrôlée, 36,6 % des patients ont rapporté des réactions au site d'injection dans le groupe pegcetacoplan et 2,6 % des patients dans le groupe eculizumab (2,6%). Aucune réaction n'a été grave ou sévère.

Au cours de la période en ouvert, 26,0% des patients ont présenté au moins une réaction au site d'injection.

Concernant les infections, le pourcentage de patients ayant présenté des infections était respectivement de 29,3 % dans le groupe pegcetacoplan et de 25,6 % dans le groupe eculizumab. Aucune n'a conduit à un arrêt de traitement. Aucune infection à bactérie encapsulée n'a été rapportée.

Au cours de la période en ouvert, 43 patients (55,8%) ont présenté des infections, dont 5 graves (2 cas de gastroentérite, 1 cas d'infection du tractus respiratoire supérieur, 1 cas de COVID-19 et 1 cas de diverticulite).

Au cours de la période randomisée contrôlée, 4 patients du groupe pegcetacoplan ont rapporté des troubles hémolytiques. Sur ces 4 patients, 3 ont arrêté le traitement en raison de cet EI et parmi eux, 1 a également arrêté l'étude. Le quatrième patient a eu une hémolyse grave considérée par l'investigateur comme non liée à pegcetacoplan. Dans l'ensemble, les hémolyses sont survenues moins fréquemment dans le groupe pegcetacoplan (9,6%) que dans le groupe eculizumab (23,1%).

Au cours de la période en ouvert, 18 patients (23,4%) ont rapporté des troubles hémolytiques. Un patient a présenté un événement considéré comme lié au traitement et cinq patients ont présenté une hémolyse grave. La dose de pegcetacoplan a été augmentée chez 9 patients, et le traitement a été arrêté chez 2 patients.

Aucun cas de thrombose n'a été rapporté lors de la période d'évaluation principale. Au cours de la période en ouvert, 2 patients (2,6%) ont rapporté un événement de thrombose (un cas de thrombose veineuse profonde et un cas de thrombose de la veine jugulaire), dont un grave.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de ASPAVELI (pegcetacoplan) (V0.4 du 31/05/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Risques importants identifiés</b> | - Aucun  |
| <b>Risques importants potentiels</b> | - Infections sévères<br>- Réactions d'hypersensibilité graves<br>- Hémolyse intravasculaire après arrêt du traitement<br>- Immunogénicité<br>- Malignités et anomalies hématologiques<br>- Effets potentiels à long terme de l'accumulation de PEG |
| <b>Informations manquantes</b>       | - Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance médullaire<br>- Utilisation chez la femme enceinte<br>- Tolérance à long terme   |

### 7.3.3 Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients traités par ASPAVELI ont été les réactions au site d'injection : érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection. D'autres effets indésirables rapportés chez plus de 10 % des patients au cours des études cliniques étaient une infection des voies respiratoires supérieures, une douleur abdominale, de la diarrhée, un mal de tête, de la fatigue et une pyrexie. Les effets indésirables graves signalés le plus fréquemment ont été l'hémolyse et la thrombopénie.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés dans les études cliniques avec le pegcétacoplan chez des patients atteints d'HPN. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),



très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

**Tableau 1 : Effets indésirables**

| Classe de système d'organes                             | Fréquence     | Effets indésirables  |
|---|---------------|--|
| Infections et infestations                              | Très fréquent | Infection des voies aériennes supérieures <sup>1</sup>   |
|   | Fréquent      | Sepsis<br>Infection des voies urinaires<br>Infection gastro-intestinale<br>Infection fongique<br>Grippe<br>Herpès buccal<br>Orgelet  |
|   | Peu fréquent  | Infection bactérienne<br>Gastroentérite<br>Infection de l'oreille<br>Furoncle<br>Abscess nasal<br>Otite externe<br>Infection virale<br>Zona ophtalmique<br>Infection mycotique<br>vulvovaginale<br>Périonyxis<br>Parodontite<br>Pulpite dentaire |
| Affections hématologiques et du système lymphatique     | Fréquent      | Hémolyse <sup>2</sup><br>Thrombopénie <sup>3</sup>   |
| Affections du système nerveux                           | Très fréquent | Céphalée   |
|   | Fréquent      | Sensation vertigineuse   |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  | Fréquent      | Épistaxis  |
| Affections gastro-intestinales                          | Très fréquent | Douleur abdominale <sup>4</sup><br>Diarrhée  |
|   | Fréquent      | Nausée   |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | Fréquent      | Érythème<br>Rash   |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques         | Fréquent      | Dorsalgie<br>Douleur dans les extrémités<br>Myalgie  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Érythème au site d'injection<br>Prurit au site d'injection<br>Gonflement au site d'injection<br>Fatigue <sup>5</sup><br>Fièvre <sup>6</sup><br>Douleur au site d'injection   |
|   | Fréquent      | Réaction au site d'injection<br>Contusion au site d'injection<br>Induration au site d'injection  |

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ont été identifiés dans le cadre des études cliniques suivantes : APL2-302, étude 202, étude 204 et étude CP0514.

<sup>1</sup>Les infections des voies aériennes supérieures regroupent les termes préférentiels suivants : infection des voies aériennes supérieures, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, amygdalite bactérienne et pharyngite virale.

<sup>2</sup>L'hémolyse regroupe les termes préférentiels suivants : hémolyse, anémie hémolytique et hémolyse intravasculaire.

<sup>3</sup>La thrombopénie regroupe les termes préférentiels suivants : diminution du taux de plaquettes et thrombocytopénie.

<sup>4</sup>Les douleurs abdominales regroupent les termes préférentiels suivants : douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse et gêne abdominale.

<sup>5</sup>La fatigue regroupe les termes préférentiels suivants : fatigue et asthénie.

<sup>6</sup>La pyrexie regroupe les termes préférentiels suivants : pyrexie et augmentation de la température corporelle.

## Description de certains effets indésirables particuliers

### *Infections*

Compte tenu de son mécanisme d'action, le pegcétacoplan pourrait potentiellement augmenter le risque d'infections, en particulier d'infections dues à des bactéries encapsulées telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de types A, C, W, Y et B, et *Haemophilus influenzae* (voir rubrique 4.4). Aucune infection due à des bactéries encapsulées n'a été signalée au cours de l'étude APL2-302. Les infections les plus fréquentes chez les patients traités par le pegcétacoplan durant la période de préinclusion et la période contrôlée randomisée de l'étude APL-302 ont été les infections des voies aériennes supérieures (11 cas, 13,8 %). La plupart des infections signalées chez les patients traités par le pegcétacoplan durant la période de préinclusion et la période contrôlée randomisée étaient sans gravité, et le plus souvent d'intensité légère. Quatre infections graves ont été signalées dans l'étude APL2-302 : une infection bactérienne, une infection virale des voies respiratoires supérieures et une gastroentérite durant la période contrôlée randomisée, et un sepsis durant la période de préinclusion chez un patient ayant précédemment reçu une transplantation rénale. Parmi ces effets indésirables, deux étaient d'intensité sévère (gastroentérite et sepsis). Aucun de ces événements n'a conduit à l'arrêt du pegcétacoplan.

### *Hémolyse*

Six cas d'hémolyse ont été signalés durant la période de préinclusion (1 cas) et la période contrôlée randomisée (5 cas) de l'étude APL2-302 chez des patients traités par le pegcétacoplan. Dans trois cas, il s'agissait d'une hémolyse grave, d'intensité sévère. L'un des épisodes d'hémolyse grave a conduit à l'arrêt du pegcétacoplan. Dans les autres cas, il s'agissait d'une hémolyse sans gravité, d'intensité modérée, dont 2 cas ayant conduit à l'arrêt du pegcétacoplan.

### *Immunogénicité*

L'incidence des anticorps anti-médicament (AAM) (séroconversion ou amplification d'AAM préexistants) a été faible et, lorsqu'ils étaient présents, ils n'ont eu aucun impact notable sur la PK/PD, l'efficacité ou le profil de sécurité du pegcétacoplan. Dans l'étude APL2-302, jusqu'à la semaine 16, 2 patients sur 80 ont développé des anticorps peptidiques anti-pegcétacoplan. Les deux patients ont également été testés positifs aux anticorps neutralisants. Le développement d'anticorps neutralisants n'a eu aucun impact apparent sur la PK ou l'efficacité clinique. Deux patients sur 80 ont développé des anticorps anti-PEG ; il s'agissait dans un cas d'une séroconversion et dans l'autre cas d'un développement boosté par le traitement, qui a été transitoire.»

## **07.4 Données d'utilisation**

Deux patients ont bénéficié d'une ATU nominative à l'issue de l'étude PEGASUS, pour une utilisation en association à l'eculizumab. Aucune donnée spécifique n'a été collectée dans ce contexte.

## **07.5 Résumé & discussion**

La demande d'inscription d'ASPAVELI (pegcétacoplan) repose principalement sur l'étude PEGASUS, une étude clinique de phase III randomisée, contrôlée, ouverte, multicentrique ayant évalué son efficacité et sa tolérance versus eculizumab (SOLIRIS).

A noter qu'ayant obtenu une AMM le 02/07/2019, ULTOMIRIS (ravulizumab) n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude d'ASPAVELI (pegcétacoplan) compte tenu d'un développement concomitant.

## ► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude PEGASUS a comparé le pegcetacoplan à l'eculizumab chez 80 patients adultes anémiques, dont le taux d'hémoglobine était < 10,5 g/dL à l'inclusion, sous traitement par eculizumab à dose stable depuis au moins 3 mois.

Après la période de screening, tous les patients recevaient à la fois l'eculizumab et le pegcetacoplan pendant 4 semaines. Les patients étaient ensuite randomisés pour recevoir pendant 16 semaines :

- une dose de 1 080 mg du pegcetacoplan en perfusion sous-cutanée 2 fois par semaine (ou tous les trois jours si le patient ne répondait pas suffisamment, conformément au RCP) ;
- ou la dose d'eculizumab reçue avant inclusion, par voie IV toutes les 2 semaines.

A la suite de cette période, les patients pouvaient être inclus dans une phase de suivi non comparative au cours de laquelle ils recevaient tous le pegcetacoplan pendant 32 semaines supplémentaires.

La randomisation a été stratifiée sur les antécédents de transfusions (<4 ou ≥4 transfusions érythrocytaires au cours de l'année précédant l'inclusion) et sur le taux de plaquettes lors de la phase d'éligibilité (< 100 000/mm<sup>3</sup> ou ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>).

A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 48,8 ans (21,3 % de patients âgés de plus de 65 ans) et avaient un taux d'hémoglobine moyen de 8,69 g/dL. Plus de 75 % des patients des deux groupes avaient reçu au moins une transfusion au cours des 12 mois précédant l'inclusion (en moyenne 6,5), et au moins 4 pour plus de 55 %. Plus de 70 % des patients avaient un taux de plaquettes à l'inclusion ≥100 000/mm<sup>3</sup>.

Un peu moins d'un tiers des patients (31,3%) avait un antécédent d'au moins un type de thrombose, davantage dans le groupe pegcetacoplan que dans le groupe eculizumab (36,6% versus 25,6%).

Après 16 semaines de traitement, le pegcetacoplan a été supérieur à l'eculizumab sur le critère de jugement principal qui était la variation du taux d'hémoglobine depuis l'inclusion, avec une variation de +2,37 g/dL dans le groupe pegcetacoplan et de -1,47 g/dL dans le groupe eculizumab, soit une différence de +3,84 g/dL en faveur du pegcetacoplan (IC<sub>95%</sub> : [2,33 ; 5,34] ; p<0,0001) (population ITT).

Conformément à la procédure séquentielle hiérarchique prédéfinie, la non-infériorité du pegcetacoplan a également été démontrée à 16 semaines sur (population ITT) :

- l'absence de recours à la transfusion : 85,4% des patients dans le bras pegcetacoplan versus 15,4% dans le bras eculizumab, avec une différence ajustée entre les deux groupes de 62,53% (IC<sub>95%</sub> : [48,3 ; 76,8] ; p<0,0001) ;
- et la variation du nombre absolu de réticulocytes depuis l'inclusion, avec une différence moyenne entre les deux groupes de -163,61 x 10<sup>9</sup> cellules/L (IC<sub>95%</sub> : [-189,91 ; -137,30] ; p<0,0001).

La 3<sup>e</sup> analyse de la séquence hiérarchique prévoyait de tester la non-infériorité du pegcetacoplan sur la variation du taux de LDH à la semaine 16. Celle-ci n'ayant pas été démontrée (différence moyenne entre les groupes de -4,63 U/L (IC<sub>95%</sub> : [-181,30 ; 172,04] en défaveur du pegcetacoplan), la procédure d'analyses séquentielles a été interrompue.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude de phase III à l'aide de l'échelle générique FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), de l'échelle LASA (Linear Analog Scale Assessment) et de l'échelle QLQ-C30 de l'EORTC. Pour le score FACIT-Fatigue, la non-infériorité n'a pas été testée en raison de l'interruption dans la procédure séquentielle hiérarchisée en amont de ce critère. Les scores LASA et QLQ-C30 ont été évalués à titre exploratoire uniquement. Ainsi, aucun résultat ne peut en retenu sur ce critère.

## ► Tolérance

Dans l'étude PEGASUS, le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable a été similaire entre les deux groupes de traitement (87,8 % dans le bras pegcetacoplan versus 87,2 % dans le bras eculizumab) au cours de la période d'évaluation principale de 16 semaines.

Au cours de la phase contrôlée randomisée, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous pegcetacoplan ont été les réactions au site d'injection (36,6% des patients du groupe pegcetacoplan versus 2,6% des patients du groupe eculizumab) et les diarrhées (22% versus 2,6%).

Les hémolyses, toute gravité confondue, sont survenues moins fréquemment dans le groupe pegcetacoplan (9,6%, n=4/41) que dans le groupe eculizumab (23,1% n=9/39), de même que les EI de type fatigue (4,9% *versus* 15,4%) et les céphalées (7,3 % *versus* 23,1 %).

Sept patients (17,1 %) dans le groupe pegcetacoplan ont présenté 8 EIG et 6 (15,4 %) patients dans le groupe eculizumab ont rapporté un total de 11 EIG durant la période d'évaluation principale. Les EIG les plus fréquents sous pegcetacoplan ont été les hémolyses (2 cas *versus* 1) et les thrombopénies. Aucune des réactions/érythème au site d'injection sous pegcetacoplan n'a été qualifiée de grave.

Aucun cas de thrombose n'a été rapporté lors de la période d'évaluation principale.

Trois patients du groupe pegcetacoplan (7,3 %) ont arrêté le traitement durant la période contrôlée randomisée *versus* 0 patient dans le groupe eculizumab en raison d'un EI grave.

A noter que davantage d'hémolyses graves (4,9 % vs 2,6 %) ou ayant conduit à l'arrêt du traitement (7,3 % vs 0) ont été observées dans le groupe pegcetacoplan au cours de la période randomisée, bien que les EI d'hémolyse aient été plus fréquents dans le groupe éculizumab.

Concernant les autres EI d'intérêt particulier, les infections et infestations ont été rapportées par 29,3% des patients du groupe pegcetacoplan et 25,6% des patients du groupe eculizumab. Trois infections graves chez 3 patients ont été observées pendant la phase contrôlée, exclusivement dans le groupe pegcetacoplan. Aucune n'a nécessité l'arrêt du traitement et aucune n'était due à des bactéries encapsulées.

Le PGR ne mentionne aucun risque important identifié.

## ► Discussion

Dans une étude de phase III en ouvert, la supériorité d'ASPAVELI (pegcetacoplan) par rapport à SOLIRIS (eculizumab) a été démontrée sur l'amélioration des taux d'hémoglobine et sa non-infériorité sur le recours aux transfusions et la variation du nombre absolu de réticulocytes après 16 semaines de traitement.

La supériorité du pegcetacoplan versus eculizumab a ainsi été démontrée sur un critère de jugement pertinent, et avec une quantité d'effet importante (différence de +3,84 g/dl en faveur du pegcetacoplan)

La portée des résultats de cette étude est notamment limitée par :

- la conduite de cette étude en ouvert : le critère de jugement principal d'évaluation étant basé sur un critère biologique objectif, la probabilité d'un biais de mesure reste limitée mais on ne peut exclure un biais de suivi qui pourrait avoir un impact non quantifiable sur les résultats observés. Ce schéma en ouvert est de plus particulièrement problématique pour l'évaluation de la qualité de vie qui repose sur des critères subjectifs, ce qui ne permet aucune conclusion formelle sur ces critères cliniquement pertinents dans l'HPN.
- le risque d'épisodes hémolytiques graves : bien que les hémolyses aient été globalement moins fréquentes sous pegcetacoplan que sous eculizumab, des épisodes graves et/ou d'intensité sévères, ont été plus fréquents dans le groupe pegcetacoplan. Certaines hémolyses ont ainsi conduit à l'interruption du traitement et à la sortie de l'étude, uniquement dans le groupe pegcetacoplan.
- l'absence de données comparatives robustes à long terme, permettant de documenter de manière exhaustive le profil d'efficacité et de tolérance du pegcetacoplan, s'agissant d'une indication concernée par une utilisation chronique. Une vigilance particulière devra notamment être portée sur le risque de crises hémolytiques et sur les risques thrombotiques associés (l'une des principales causes de décès dans l'HPN) du fait du mécanisme d'action du pegcetacoplan.

- On peut s'interroger sur la population incluse, hétérogène au regard de la résistance à l'éculizumab. En effet, certains patients avaient une anémie modérée et 25% n'étaient pas transfusés, suggérant que ces patients avaient une efficacité au moins partielle de l'éculizumab. De plus, on ne peut exclure que certains patients auraient pu bénéficier d'une adaptation de la posologie d'eculizumab, non autorisée dans l'étude alors qu'elle aurait pu en pratique être proposée à certains patients (CH50 > 10 % sans inflammation associée) en accord avec le PNDS. De plus cette absence de possibilité d'ajustement de la dose dans le groupe eculizumab, alors que celle-ci était possible dans le groupe pegcetacoplan, ne permet pas d'écartier une surestimation de la quantité d'effet.
- le moment choisi pour la randomisation des patients de l'étude PEGASUS est discutable, intervenue uniquement après la période de 4 semaines sous bithérapie. On ne peut ainsi exclure un biais de sélection notamment en fonction de la tolérance au pegcetacoplan et/ou de l'efficacité précoce (102 patients éligibles à l'étude mais 80 patients randomisés uniquement).
- l'absence d'évaluation du pegcetacoplan dans la sous population de l'AMM des patients adultes anémiques traités par l'éculizumab depuis au moins 3 mois et présentant des taux d'hémoglobine > 10,5 g/dl,

Le profil de tolérance d'ASPAVELI (pegcetacoplan) est apparu globalement comparable à celui connu pour SOLIRIS (eculizumab), mais avec une fréquence plus élevée de réactions au site d'injection et de diarrhées.

Compte tenu de ces éléments, il est attendu un impact supplémentaire d'ASPAVELI (pegcetacoplan) sur la morbidité (amélioration du taux d'hémoglobine) uniquement chez les patients avec un taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl, mais pas sur la mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie, sur l'organisation des soins et le parcours de santé du patient n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, ASPAVELI (pegcetacoplan) apporte une réponse supplémentaire partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 07.6 Programme d'études

### 7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

**Une étude de suivi long terme** dans l'indication hémoglobinurie paroxystique nocturne est en cours, l'étude APL2-307. Il s'agit d'une étude de phase 3 d'extension en ouvert, évaluant la tolérance et l'efficacité à long terme de pegcetacoplan utilisé en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'HPN qui ont terminé une étude préalable avec le pegcetacoplan. Cette étude inclut 160 patients recevant du pegcetacoplan 1 080 mg administré deux fois par semaine par voie sous-cutanée ou tous les 3 jours par voie sous-cutanée. La durée prévue de l'étude est de 4 ans avec une disponibilité des données prévue pour Q1 2026.

**Une étude de tolérance post-AMM (PASS)** est prévue. Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique. Les patients seront recrutés via le registre du Groupe d'Intérêt International HPN (IPIG).

L'objectif principal est d'évaluer la survenue d'infections graves chez les patients atteints d'HPN traités par pegcetacoplan.

Les objectifs secondaires sont :

- Caractériser le profil de tolérance à long terme du pegcetacoplan chez les patients atteints d'HPN
- Évaluer les mesures supplémentaires de minimisation des risques
- Évaluer le respect des exigences de l'AMM concernant les mesures de minimisation du risque d'infection.

Les patients seront suivis pendant au moins 3 ans.

Les dates prévisionnelles de l'étude sont les suivantes : début de l'étude Q3/Q4 2022.

## 7.6.2 Dans d'autres indications

Selon les informations données par le laboratoire, ASPAVELI (pegcetacoplan) est également développé dans le traitement de la maladie des agglutinines froides, des néphropathies dépendantes du complément, et de la sclérose latérale amyotrophique. Pour ces indications, la voie d'administration est la même que pour le traitement de l'HPN, à savoir la voie sous-cutanée.

| Nom de l'étude   | Schéma de l'étude  | Date estimée de fin d'étude |
|--|--|-----------------------------|
| <b>Anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds et Maladie des agglutinines froides</b>                    |  |                             |
| <b>APL2-CP-AIHA-208</b><br><i>NCT03226678</i>  | Etude de phase 2 multicentrique, ouverte, randomisée, en groupes parallèles collectant des données de tolérance, d'efficacité et de pharmacocinétique.   | Juillet 2022                |
| <b>Glomérulopathies à C3 / Néphropathie à IgA, Néphrite lupique, Glomérulonéphrite extra membraneuse primitive</b>   |  |                             |
| <b>APL2-201</b><br><i>NCT03453619</i>  | Etude de phase 2 multicentrique, ouverte, à un bras, collectant des données de tolérance et d'efficacité.  | Décembre 2022               |
| <b>APL2-C3G-204</b><br><i>NCT04572854</i>  | Etude de phase 2 multicentrique, ouverte randomisée en groupes parallèles collectant des données de tolérance, d'efficacité  | Septembre 2022              |
| <b>VALIANT</b><br><b>APL2-C3G-310</b><br><i>NCT05067127</i>  | Etude de phase 3, multicentrique randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du pegcetacoplan chez les patients atteints de glomérulopathie à C3 ou de glomérulonéphrite membranoproliférative à complexe immunitaire                                 | Mars 2025                   |
| <b>Microangiopathie thrombotique (TMA) associée à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT)</b> |  |                             |
| <b>PEGCET-201</b><br><i>NCT05148299</i>  | Étude de phase 2 multicentrique, ouverte, monobras, visant à évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'innocuité du pegcetacoplan chez les patients atteints de microangiopathie thrombotique associée à la transplantation (MAT) après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) | Septembre 2022              |
| <b>Sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot)</b>  |  |                             |
| <b>MERIDIAN</b><br><i>NCT04579666</i>  | Étude de phase 2 multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo   | Septembre 2023              |

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne repose actuellement sur l'eculizumab (SOLIRIS), les transfusions sanguines en cas d'anémie sévère et d'autres traitements symptomatiques qui n'ont pas d'indication validée dans le traitement de l'HPN tels que les anticoagulants.

L'eculizumab (SOLIRIS), inhibiteur du complément, est le seul traitement médicamenteux ayant une indication remboursée dans l'HPN. Ce médicament est uniquement remboursé chez les adultes ayant un antécédent de transfusions. Bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et chez les patients adultes sans antécédents de transfusions, l'eculizumab n'est pas remboursé dans ces populations, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription.<sup>14</sup>

La greffe de moelle osseuse est aujourd'hui le seul traitement qui permet de guérir l'HPN mais n'est indiquée que si une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique est associé du fait de la lourdeur et des risques liés à cette procédure. En cas d'échec à l'eculizumab, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est parfois envisageable mais ces cas sont très rares. Chez les patients en échec à l'eculizumab non éligibles à la greffe, la prise en charge repose sur l'apport transfusionnel seul.

A noter que le ravulizumab (ULTOMIRIS) a obtenu une AMM chez les patients adultes atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément, ou en relais de l'eculizumab chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois. Le ravulizumab n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab. A ce jour le ravulizumab n'est pas encore disponible.

### **Place d'ASPAVELI (pegcetacoplan) dans la stratégie thérapeutique :**

Compte tenu de la démonstration de la supériorité du traitement par pegcetacoplan par rapport à la poursuite de l'eculizumab en termes d'augmentation de l'hémoglobine à 16 semaines avec une quantité d'effet importante, dans une population restreinte de l'AMM à savoir chez des patients atteints d'HPN anémiques avec un taux d'Hb < 10,5 g/dl malgré un traitement par eculizumab pendant au moins 3 mois, dépendants ou non aux transfusions, ASPAVELI (pegcetacoplan) est un traitement de 2<sup>e</sup> intention chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois, uniquement en cas de taux d'Hb < 10,5 g/dl.

ASPAVELI (pegcetacoplan) n'a en revanche pas de place dans le traitement de l'HPN dans les autres situations cliniques, faute de données.

Son administration en perfusion sous-cutanée autorise une administration à domicile ainsi qu'une auto-administration pour les patients ayant bien toléré le traitement dans les centres de traitement spécialisés.

A noter que des épisodes hémolytiques graves et/ou ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés lors du passage de l'eculizumab au pegcetacoplan. La sévérité de ces crises pourrait s'expliquer en partie par l'expansion du clone HPN sous inhibiteur du C3, d'après avis d'expert. Une vigilance particulière devra donc être portée sur ce risque en pratique clinique.

Enfin, dans la mesure où ASPAVELI (pegcetacoplan) est un inhibiteur de la protéine C3 du complément qui augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque du fait de ce mécanisme d'action, la Commission rappelle que sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de séro groupe B, et/ou à une antibioprophylaxie, conformément au RCP en vigueur et sous réserve de l'avis du HCSP.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (cf. RCP).

---

<sup>14</sup> Avis 16/09/2020 ULTOMIRIS (ravulizumab) : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580\\_ULTOMIRIS\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18580.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580_ULTOMIRIS_PIC_INS_AvisDef_CT18580.pdf)

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 09.1 Service Médical Rendu

► L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une affection rare (maladie orpheline) et grave résultant d'une mutation clonale acquise affectant l'ensemble des lignées hématopoïétiques. La maladie est polymorphe mais se traduit le plus fréquemment (90% des patients) par une hémolyse due à la sensibilité des hématies à l'action hémolytique du complément. Les poussées d'hémolyse avec hémoglobinurie surviennent surtout la nuit, à la faveur de la baisse du pH sanguin. L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques (responsables de 40 à 67% des décès), hémorragies, infections, insuffisance rénale et médullaire.

► La spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan) est un médicament à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'ASPAVELI (pegcetacoplan) dans le traitement de l'HPN chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur C5 pendant au moins 3 mois est :

- important uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl, au regard des données disponibles et critères d'inclusion de l'étude PEGASUS,
- non établi dans les autres situations cliniques faute de données cliniques.

► Il existe peu d'alternatives thérapeutiques chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur C5 pendant au moins 3 mois (cf. rubrique 05 de l'avis) :

- en cas de taux d'Hb < 10,5 g/dl : les transfusions érythrocytaires peuvent être proposées.
- dans les autres situations cliniques : la poursuite de SOLIRIS (éculizumab), et ULTOMIRIS (ravulizumab)

► Chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur C5 pendant au moins 3 mois, ASPAVELI (pegcetacoplan) est un traitement de 2<sup>e</sup> intention uniquement en cas de taux d'Hb < 10,5 g/dl.

ASPAVELI (pegcetacoplan) n'a pas de place dans la prise en charge de l'HPN dans les autres situations cliniques.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, qui engage le pronostic vital par ses complications,
- de sa faible prévalence (maladie orpheline)
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle supplémentaire au besoin identifié uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl avec :
  - o un impact supplémentaire démontré uniquement sur la morbidité (taux d'hémoglobine),
  - o l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie faute de données robustes,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et sur le parcours de santé du patient, faute de données,

ASPAVELI (pegcetacoplan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que dans le traitement de l'HPN chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur C5 pendant au moins 3 mois, le service médical rendu par ASPAVELI (pegcetacoplan) est :**

**- Important, uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl.**



- Insuffisant dans les autres situations cliniques de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois, uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl.
- défavorable pour une prise en charge par solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Dans le périmètre du SMR suffisant : patients adultes anémiques avec une hémoglobine < 10,5 g/dl après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois**

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'ASPAVELI (pegcetacoplan) par rapport à la poursuite de l'eculizumab sur l'amélioration du taux d'hémoglobine à 16 semaines chez des patients avec une hémoglobine < 10,5 g/dl après au moins 3 mois de traitement par eculizumab à dose stable,
- de la quantité d'effet importante démontrée sur ce critère pertinent, avec une différence de +3,84 g/dl en faveur du pegcetacoplan,

Et malgré :

- l'absence d'analyse de supériorité disponible sur le critère du recours aux transfusions du fait de l'interruption de l'analyse hiérarchique en amont, seule la non-infériorité ayant été démontrée sur ce critère,
- l'absence de données comparatives à long terme, permettant notamment d'évaluer l'impact du pegcetacoplan en comparaison à l'eculizumab sur la survenue des événements thrombotiques, principale cause de décès des patients,
- la survenue plus fréquente d'hémolyses graves (4,9 % vs 2,6 % au cours de la période randomisée) ou ayant conduit à l'arrêt du traitement (7,3 % vs 0) dans le groupe pegcetacoplan après passage de l'eculizumab au pegcetacoplan,
- l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie des patients,

la Commission de la Transparence considère **qu'ASPAVELI (pegcetacoplan) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), chez les patients adultes anémiques., après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois, uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl.**

**Dans les autres situations cliniques**

Sans objet.

## 09.3 Population cible

La population cible d'ASPAVELI (pegcetacoplan) correspond aux patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne ayant une anémie avec un taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl après un traitement d'au moins 3 mois par un inhibiteur du complément C5.

L'HPN est une maladie rare dont la prévalence exacte est mal connue. D'après les données d'Orphanet, elle est estimée à 1/80 000 personnes en France<sup>15</sup>. Après extrapolation à la population

<sup>15</sup> Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Encyclopédie Orphanet du Handicap. Octobre 2019. [https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/HemoglobinurieParoxystiqueNocturne\\_FR\\_fr\\_HAN\\_ORPHA447.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/HemoglobinurieParoxystiqueNocturne_FR_fr_HAN_ORPHA447.pdf)

française adulte<sup>16</sup>, environ 650 patients seraient ainsi atteints d'HPN en France et donc susceptibles d'être traités par un inhibiteur du complément C5.

D'après une publication récente de Debureau et al.<sup>17</sup>, environ 40 % des patients sous eculizumab auraient toujours besoin de transfusions ponctuelles ou régulières sur la base de la normalisation de l'hémoglobine, même si cette estimation repose sur un taux d'hémoglobine d'au moins 12g/dl (et non 10,5gr/dL comme le critère d'inclusion dans l'étude).

**Compte tenu de ces éléments, la population cible d'ASPAVELI (pegcetacoplan) peut être estimée à environ 260 patients.**

## **010** AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► **Demandes inhérentes à la prise en charge**

Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette pathologie rare, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par pegcetacoplan soient prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge de l'HPN. Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance, avec une vigilance particulière sur le risque de survenue de crise hémolytique et d'événement thrombotique.

---

<sup>16</sup> D'après l'INSEE, au 1er janvier 2021, la France comptait 52 931 014 personnes environ âgés de 18 ans ou plus.

<sup>17</sup> Debureau et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. BMT. 2021 Oct;56(10):2600-2602.

|   |  |
|---|--|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>  | Date de validation administrative* : 17/12/2021<br>Date d'examen : 09/02/2022<br>Date d'adoption : 16/02/2022  |
| <b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>   | Non  |
| <b>Expertise externe</b>  | Oui  |
| <b>Présentations concernées</b>   | ASPAVELI 1 080 mg, solution pour perfusion<br>Boîte de 1 flacon de 20 ml (54 mg/ml) (CIP : 34009 302 436 57)<br>Boîte de 8 flacons de 20 ml (54 mg/ml) (CIP : 34009 302 436 71)  |
| <b>Demandeur</b>  | SOBI (SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM)  |
| <b>Listes concernées</b>  | Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br>Collectivités (CSP L.5123-2)  |
| <b>AMM</b>  | Date initiale (procédure centralisée) : 13/12/2021   |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b> | Médicament orphelin (date octroi du statut : 22/05/2017 et confirmé : 05/11/2021)<br>ATU nominative (date de début : 15/06/2020)<br>Liste I<br>Médicament à prescription hospitalière (PH)<br>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) |
| <b>Code ATC</b>   | L04AA54  |

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire