

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

pegcetacoplan

ASPAVELI 1 080 mg,

solution pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 9 octobre 2024

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans l'extension d'indication « ASPAVELI est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui ont une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément. »

Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu des données disponibles et en l'absence de données comparatives robustes versus le traitement de référence actuellement recommandé (inhibiteur du complément C5) chez les patients qui ont une anémie hémolytique naïfs de traitement par inhibiteur du complément, et notamment d'étude de comparaison directe dans un contexte où celle-ci était réalisable, on ne peut à ce jour écarter une perte de chance avec pegcetacoplan en comparaison à un inhibiteur de C5 que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance. On ne peut notamment pas exclure un risque plus élevé de crises hémolytiques sévères compte tenu du mécanisme d'action de pegcetacoplan (inhibiteur proximal de la voie du complément). Ainsi, la Commission considère qu'ASPAVELI (pegcetacoplan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients présentant une anémie hémolytique et naïfs d'un traitement par inhibiteur du complément.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui ont une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.

Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude de phase III PRINCE	11
3.3 Profil de tolérance	20
3.3.1 Données issues de l'étude clinique PRINCE	20
3.3.2 Données issues du PGR	21
3.3.3 Données issues du RCP	21
3.4 Données d'utilisation	23
3.5 Modification du parcours de soins	23
3.6 Programme d'études	24
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	26
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.5 Demande de données	27
5.6 Autres recommandations de la Commission	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Nouvelle indication de l'AMM : « ASPAVELI est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui ont une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	pegcetacoplan (L04AA54) ASPAVELI 1 080 mg, solution pour perfusion – 1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 302 436 5 7) – 8 flacons en verre de 20 ml (CIP : 34009 302 436 7 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Sobi (Swedish Orphan Biovitrum)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Le 13/12/2021, AMM initiale (procédure centralisée) 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 ». Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'AMM dans l'indication « ASPAVELI est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui ont une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément » : 06/05/2024 A noter que cette extension d'indication a conduit à une modification du libellé d'AMM afin d'intégrer les patients naïfs de traitement par inhibiteur : « ASPAVELI est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui ont une anémie hémolytique ». Spécificités : PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Prescription réservée aux spécialistes en médecine interne, en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang – Les premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers – Médicament orphelin : date octroi du statut le 22/05/2017 et confirmation le 05/11/2021
Posologie dans l'indication évaluée	Pegcetacoplan 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. Ajustement de la dose 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 (ULN). En cas d'augmentation de la dose, le taux de LDH devra être surveillé deux fois par semaine pendant au moins 4 semaines Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur proximal de la voie du complément, inhibant la protéine C3 du complément.
Mécanisme d'action	Informations issues du RCP : Pegcetacoplan se lie à la protéine C3 du complément et au fragment C3b résultant de son activation avec une haute affinité, régulant ainsi le clivage de la C3 et la production des effecteurs de l'activation du complément en aval. Dans le cadre de l'HPN, l'hémolyse extravasculaire (HEV) est facilitée par l'opsonisation du fragment C3b tandis que l'hémolyse intravasculaire (HIV) est médiée par le complexe d'attaque membranaire (CAM) en aval. Pegcetacoplan exerce une large régulation de la cascade du complément grâce à une action proximale sur la formation du C3b et du CAM, contrôlant ainsi les mécanismes qui conduisent à l'HEV et à l'HIV.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, ASPAVELI (pegcetacoplan) est pris en charge dans l'indication de l'AMM initiale « 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 » au Royaume-Unis et en Allemagne. – Dans cette même indication, elle est pris en charge « uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dL » au Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. – Une demande de prise en charge est en cours en Allemagne, et en cours de préparation au Royaume-Uni, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie dans l'extension d'indication. – Aux Etats-Unis, ASPAVELI (pegcetacoplan) est disponible sous le nom de marque EMPAVELI, avec un libellé d'indication plus large « EMPAVELI est indiqué dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes ».
Autres indications de l'AMM	L'indication initiale d'ASPAVELI (pegcetacoplan) est 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 ». A noter que suite à l'extension d'indication chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur, le libellé d'indication AMM a été modifié pour intégrer ces deux indications : « ASPAVELI est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui ont une anémie hémolytique ». (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Rappel des évaluations précédentes	La CT a évalué ASPAVELI (pegcetacoplan) dans son indication initiale, à savoir 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 » et lui a octroyé un SMR important « uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl » et un ASMR III (Périmètre restreint de l'AMM). Cette spécialité avait précédemment fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, dans le périmètre restreint de l'AMM (Avis du 16/02/2022^{1,2}). L'autorisation d'accès précoce post-AMM a été renouvelée dans cette même indication le 02 février 2023 et a pris fin le 23 mai 2023, à la date de publication au Journal Officiel de l'inscription sur les listes.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 11 septembre 2024. • Date d'adoption : 9 octobre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) HPN France - Aplasie Médullaire – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{3,4,5,6,7,8}

Description de la maladie

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.

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). Ces cellules déficientes sont appelées « clones HPN ». Il en résulte un blocage de la synthèse des molécules d'ancrage de GPI, responsables de la fixation de nombreuses protéines à la surface cellulaire. L'HPN est la conséquence d'un déficit d'ancrage membranaire des protéines CD59 et CD55 inhibitrices du complément : 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.

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 de flux à haute sensibilité, d'un déficit en protéines GPI-dépendantes dans

¹ Avis de la commission de la Transparence du 16 février 2022 pour l'inscription d'ASPAVELI. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19617_ASPAVELI_PIC_INS_AvisDef_CT19617.pdf

² Décision du collège de la HAS du 16/02/2022 relatif à ASPAVELI. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/ap-plication/pdf/2022-02/aspaveli_decision_college_et_avis_ct.pdf

³ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, Version mars 2023.

⁴ Parker, C., et al., Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 2005. 106(12): p. 3699- 709.

⁵ Khan, M., et al., Clinico-Haematological Features of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. J Coll Physicians Surg Pak, 2017. 27(1): p. 53-54

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Orphanet. Mise à jour octobre 2017.

le sang (globules rouges, monocytes et granulocytes). L'analyse moléculaire n'est pas utilisée car les mutations responsables de la maladie ne sont ni homogènes, ni répétitives^{3,4,8}.

L'HPN peut survenir à tous les âges mais elle touche préférentiellement les adultes jeunes (médiane d'âge au diagnostic de 30 ans) avec une discrète prépondérance féminine. Elle est très rare chez l'enfant de moins de 15 ans³ ce qui justifie de discuter ces dossiers en RCP aplasie médullaire.

Le pronostic à l'ère du traitement par eculizumab est bon et la survie proche de celle des personnes de même âge et de même sexe non atteints de la maladie.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les manifestations cliniques sont variables. La triade clinique classique associe une anémie hémolytique intravasculaire, une hypoplasie médullaire de degré variable (déficit de l'hématopoïèse pouvant aller jusqu'à une pancytopenie), des thromboses des vaisseaux de moyen et gros calibre (en particulier les veines hépatiques, abdominales, cérébrales et dermiques). Des signes de dystonie peuvent également être observés.

L'HPN est une maladie chronique qui évolue par poussées d'hémolyse. Les périodes de crise peuvent être déclenchées par divers facteurs, notamment les infections même banales, une vaccination, une intervention chirurgicale, etc... La grossesse, en particulier la période péri-partum, est une situation à haut risque de complications thrombotiques ou hémorragiques.

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, le plus souvent plus marquées le matin (environ 25 % des cas) et, dans de rares cas, par une insuffisance rénale. Un ictère peut être présent en rapport avec l'hyperbilirubinémie libre secondaire à l'hémolyse.

Les thromboses artérielles et veineuses font la gravité de l'HPN et étaient la principale cause de morbi-mortalité avant que le traitement par eculizumab (anti-facteur 5 du complément) soit disponible³. Selon leur localisation, les thromboses (qui touchent 30 à 40 % des patients sans traitement) peuvent entraîner une dyspnée, des douleurs abdominales, une hépatomégalie, une ascite et des céphalées⁵. Les thromboses restent une complication de l'HPN à prévenir et dépister en particulier à la phase inaugurale de la maladie ou dans un contexte pro-inflammatoire responsable d'une augmentation de la synthèse du complément et d'une diminution de l'activité des anti C5³.

L'HPN est intimement liée à l'aplasie médullaire acquise (AMA) : au diagnostic d'AMA, 30 % des adultes ont un clone HPN, 25% développeront une HPN au cours du suivi et inversement 30 % des patients HPN développeront une AMA au cours de leur suivi. Les clones HPN au diagnostic sont plus rares chez l'enfant.

Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulée de leucémie aiguë myéloblastique et de syndrome myélodysplasique évaluée à 10% à 15 ans (mais ces événements peuvent survenir précocement au cours du suivi).

L'évolution est généralement lente. Des palpitations et des douleurs abdominales ou thoraciques peuvent contraindre à réduire les efforts physiques. Dans certains cas, les patients ont des problèmes d'essoufflement marqués pour marcher et/ou pour monter des escaliers.

Les difficultés d'alimentation (dysphagie) avec le risque de « fausses routes » peuvent impacter la qualité de vie des personnes atteintes au moment des repas en générant du stress émotionnel et en altérant la dynamique familiale⁹.

⁹ HPN France, 2020

Épidémiologie

L'HPN est une pathologie rare dont la prévalence est estimée à 1/80 000 habitants en France¹⁰. L'incidence annuelle de l'HPN est estimée à 1 à 10 nouveaux cas pour 1 million d'habitants¹¹. D'après une publication récente de Debureau et al.¹², environ 40 % des patients sous eculizumab auraient toujours besoin de transfusions ponctuelles ou régulières.

2.2 Prise en charge actuelle

D'après le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de 2023³, les inhibiteurs du C5 (eculizumab [SOLIRIS] ou ravulizumab [ULTOMIRIS]) constituent le traitement spécifique de référence des formes hémolytiques d'HPN.

Les indications à débiter un traitement spécifique chez un patient porteur d'un clone HPN de taille supérieure à 10 % sont :

- une hémolyse responsable d'une anémie nécessitant un support transfusionnel ;
- une thrombose artérielle ou veineuse ;
- un clone HPN important (>50 %) associé à des signes cliniques de dystonie ou biologiques d'hémolyse active ;
- une grossesse du fait du risque de complications sévères pour la mère et l'enfant.

Par ailleurs, la prise en charge peut inclure des traitements non spécifiques tels que les transfusions sanguines en cas d'anémie sévère, et d'autres traitements médicamenteux symptomatiques qui n'ont pas d'indication validée dans le traitement de l'HPN tels que les anticoagulants (aucune prophylaxie primaire au long cours systématique n'est justifiée ; une anticoagulation curative à vie est indiquée suite à la survenue d'une thrombose)³. Les vaccinations contre le méningocoque, le pneumocoque et haemophilus influenzae sont également recommandées, de même que la vaccination contre la grippe saisonnière, cette dernière étant un facteur de risque d'infection à méningocoque et pourvoyeuse de poussées d'hémolyse. Un traitement préventif quotidien par pénicilline est recommandé pendant toute la durée du traitement.

Chez les patients transfusés, la surcharge en fer doit être régulièrement dépistée en raison de son impact négatif sur l'hématopoïèse et prise en charge par un chélateur de fer ou des saignées.

En cas d'aplasie sévère associée, l'algorithme thérapeutique suit les recommandations de traitement de l'aplasie (traitement immunosuppresseur ou allogreffe de CSH).

L'efficacité du traitement ne peut être évaluée avant 6 mois : en cas de persistance d'une anémie hémolytique pendant cette période, une surveillance simple et des transfusions à un seuil adapté à la tolérance clinique du patient sont recommandées.

La persistance d'une anémie hémolytique symptomatique après 6 mois de traitement nécessite de vérifier : l'absence d'inflammation chronique responsable d'une augmentation de la synthèse des protéines du complément et d'un blocage incomplet de ce dernier, l'absence de causes additionnelles d'hémolyse (médicaments), et, sous eculizumab, l'évaluation du CH50 qui doit théoriquement être

¹⁰ Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Encyclopédie Orphanet du Handicap. Octobre 2019. https://www.orpha.net/data/pa-tho/Han/Int/fr/HemoglobinurieParoxystiqueNocturne_FR_fr_HAN_ORPHA447.pdf

¹¹ Stern and Connell: Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2019).

¹² Debureau et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. BMT. 2021 Oct;56(10):2600-2602

inférieur à 10 % (ce test biologique ne permet pas d'évaluer l'efficacité du blocage de la voie terminale du complément sous ravulizumab).

Sous eculizumab, en cas d'hémolyse symptomatique persistante chronique et d'un CH50 supérieur à 10% sans inflammation associée, une augmentation de la posologie d'eculizumab à 1200 mg peut être proposée. Cette dernière doit être réévaluée après 6 mois. Le ravulizumab aux doses proposées est équivalent à la dose de 1200 mg d'eculizumab, des augmentations de dose ne sont donc pas proposées.

Il est à noter que :

- SOLIRIS (eculizumab), un inhibiteur du complément C5, est uniquement remboursé chez les adultes ayant un antécédent de transfusions¹³. En effet, 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'inscription¹⁴ ;
- ULTOMIRIS (ravulizumab), un autre inhibiteur du complément C5, est pris en charge¹⁵ chez les patients adultes naïfs d'inhibiteur du complément qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, de même qu'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 ;
- Par ailleurs, ULTOMIRIS (ravulizumab) est également pris en charge¹⁶ chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie et qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.

En 2ème intention, en cas de persistance d'une anémie hémolytique sous inhibiteur du C5, un traitement par l'inhibiteur proximal ASPAVELI (pegcetacoplan) peut être instauré. Cet inhibiteur de la protéine C3 du complément est actuellement pris en charge uniquement chez les patients adultes anémiques après un traitement par un inhibiteur de complément C5 pendant au moins 3 mois et dont le taux d'hémoglobine est < 10,5 g/dL¹⁷.

A noter que FABHALTA (iptacopan) est disponible en accès précoce depuis le 02/05/2024 dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxysmique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois »¹⁸.

En cas d'échec des traitements médicamenteux, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est parfois envisageable mais ces cas sont très rares étant donné sa très forte toxicité.

L'arrêt du traitement ne doit être envisagé qu'après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou dans les cas exceptionnels de disparition complète du clone (à confirmer sur 2

¹³ Avis de la commission de la Transparence du 24 octobre 2007 pour l'inscription de SOLIRIS 300 mg. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf

¹⁴ 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)

¹⁵ Avis de la commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour l'inscription d'ULTOMIRIS 300 mg. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580_ULTOMIRIS_PIC_INS_AvisDef_CT18580.pdf

¹⁶ Avis de la commission de la Transparence du 29/06/2022 pour l'extension d'indication de ULTOMIRIS 100 mg/ml. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19811_ULTOMIRIS_EXT%20IND%20PED_Avisdef_CT-19811.pdf

¹⁷ Avis de la commission de la Transparence du 16/02/2022 pour l'inscription de ASPAVELI (pegcetacoplan). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19617_ASPAVELI_PIC_INS_AvisDef_CT19617.pdf

¹⁸ Décision du collège de la HAS du 02/05/2024 relatif à FABHALTA (iptacopan). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-05/fabhalta_decision_et_avisct_ap340.pdf

prélèvements à 6 mois d'intervalle). Dans tous les autres cas, l'arrêt du traitement expose à une hémolyse aiguë sévère et des complications potentiellement graves.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ASPAVELI (pegcetacoplan) sont les médicaments ou toutes autres thérapeutiques utilisés dans le traitement de l'hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur de C5.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs terminaux de la voie du complément (anti-C5)				
SOLIRIS (eculizumab) Alexion Pharma France	SOLIRIS (eculizumab) est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de : – Hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN). 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.	24/10/2007 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints d'HPN ayant un antécédent de transfusions.
ULTOMIRIS (ravulizumab) Alexion Pharma France	ULTOMIRIS est indiqué pour le traitement de l'HPN chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus : – qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) 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 ; [...]	16/09/2020 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à SOLIRIS (eculizumab).
Inhibiteurs proximaux de la voie du complément				
FABHALTA (iptacopan) Novartis Pharma	FABHALTA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique.	Evaluation en cours par la CT		

Tous ces traitements sont pris en charge dans le périmètre de l'indication en France, à l'exception de FABHALTA (iptacopan) dont la demande d'inscription est en cours d'évaluation par la CT.

A noter que FABHALTA (iptacopan) qui a obtenu une AMM le 17/05/2024 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude APL2-308 ayant évalué ASPAVELI (pegcetacoplan) dans la population concernée par la demande (date de début d'inclusion : 27/08/2019) compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements 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 et les transfusions érythrocytaires sont considérées comme un traitement de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert chez les patients présentant une anémie hémolytique et naïfs de traitement par les inhibiteurs du complément C5. Néanmoins, 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, mieux tolérés et améliorant le parcours de santé et/ou de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de la demande d'extension d'indication d'ASPAVELI (pegcetacoplan) repose essentiellement sur l'étude clinique de **phase III (PRINCE, NCT04085601), comparative vs soins de support (excluant les inhibiteurs de C5), randomisée, ouverte, multicentrique**, dont l'objectif principal était de démontrer à 26 semaines la supériorité du pegcetacoplan par rapport aux soins de support en termes d'efficacité et de tolérance, chez les patients atteints d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne naïfs de traitement par inhibiteur du complément dans les 3 mois précédant l'inclusion.

Le laboratoire a également fourni :

- une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) non ancrée dont l'objectif était de comparer l'efficacité du pegcetacoplan – sur les données des 35 malades ainsi traités dans l'étude PRINCE - à celle des anti C5, ravulizumab et eculizumab, séparément, à partir des données agrégées de l'essai PNH-301 qui avait randomisé les patients entre ces 2 traitements ;
- les résultats issus d'une première analyse de l'étude de suivi long-terme APL2-307.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude de phase III PRINCE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude **de phase III, comparative, randomisée, ouverte**, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du pegcetacoplan par rapport aux soins de support (excluant les inhibiteurs du complément) en termes de stabilisation du taux d'hémoglobine et de réduction du taux de LDH après 26 semaines de traitement **chez des patients adultes atteints d'HPN naïfs d'inhibiteurs du complément**.

Critères de sélection

Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'HPN (taille du clone des globules rouges et des globules blancs $\geq 10\%$), présentaient une hémolyse intravasculaire marquée ($\text{LDH} > 1,5 \times \text{ULN}$), un

taux d'hémoglobine inférieur à la limite inférieure de la normale (LIN) et étaient naïfs de traitement par un inhibiteur du complément dans les 3 mois précédant la sélection.

Les patients devaient être vaccinés contre *Neisseria meningitidis* et il était recommandé de les vacciner contre *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* type B. Si le patient n'avait pas été vacciné auparavant ou si un rappel était nécessaire, la vaccination a été administrée au moins 2 semaines avant la première dose. Si le traitement par pegcetacoplan avait été instauré moins de 2 semaines après la vaccination, une prophylaxie antibactérienne a été administrée.

Les patients ayant un déficit héréditaire du complément connu ou suspecté, des antécédents de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou présentant des signes d'insuffisance de la moelle osseuse (plaquettes $< 50 \times 10^9 /L$; neutrophiles $< 500 \times 10^6 /L$) ont été exclus.

Les femmes en âge de procréer et les hommes devaient utiliser une méthode efficace de contraception lors du dosage et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du pegcetacoplan.

Lors de la visite au jour 1, les patients devaient avoir rempli les critères suivants pour la randomisation :

- un taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dL, ou un taux d'hémoglobine ≥ 7 g/dL et < 9 g/dL sans signes ou symptômes de sévérité suffisante pour justifier une transfusion ;
- un test de grossesse urinaire négatif pour les femmes en âge de procréer ;
- une absence d'infection systémique active bactérienne, virale ou fongique dans les 2 semaines précédant le traitement par pegcetacoplan.

Déroulement de l'étude

L'étude a débuté le 27/08/2019 (1er patient inclus). **Cette étude a été conduite dans 22 centres et 8 pays (dont aucun centre en France).**

L'étude, réalisée en ouvert, était constituée de 2 périodes de traitement :

- une période contrôlée randomisée de 26 semaines, comparative versus les soins de support (excluant les inhibiteurs du complément) ;
- une période de suivi de 8 semaines : durant cette période, les patients des 2 groupes recevaient pegcetacoplan.

L'extraction des données pour l'analyse principale a eu lieu le 05/08/2021, au terme de la période randomisée de 26 semaines.

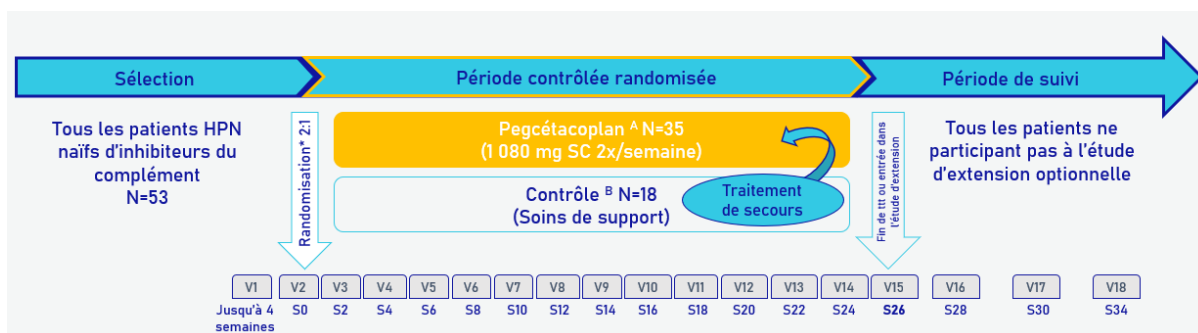


Figure 1 - Schéma général de l'étude PRINCE

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- **Groupe pegcetacoplan (n = 35)** : 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 soins de support (excluant les inhibiteurs du complément) (n = 18)** : les patients recevaient tous les traitements considérés comme étant des soins de support locaux à l'exception des inhibiteurs du complément (transfusions sanguines, anticoagulants prophylactiques, corticostéroïdes et supplémentations par exemple en fer, en folate et en vitamine B12). **Les patients pouvaient bénéficier d'un traitement par pegcetacoplan si leur taux d'hémoglobine était ≤ 2 g/dL par rapport à leur valeur à l'inclusion ou s'ils présentaient un événement thromboembolique sévère secondaire à l'HPN.** La randomisation a été stratifiée selon les événements de transfusions de concentrés érythrocytaires reçues dans les 12 mois précédant la sélection (<4 ou ≥ 4).

L'utilisation concomitante de l'un des médicaments suivants était autorisée seulement si la dose utilisée était stable pendant une période déterminée avant l'inclusion :

- agents stimulant l'érythropoïèse ou immunosuppresseurs pendant au moins 8 semaines ;
- corticoïdes systémiques pendant au moins 4 semaines ;
- antagonistes de la vitamine K avec un rapport normalisé international (INR) stable depuis au moins 4 semaines ;
- suppléments de fer, de vitamine B12 ou d'acide folique pendant au moins 4 semaines ;
- héparine de faible poids moléculaire et anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, apixaban et edoxaban) pendant au moins 4 semaines ;

Au cours de la période de traitement de l'étude (26 semaines), des transfusions pouvaient être administrées si les patients présentaient l'une ou l'autre des situations suivantes :

- taux d'Hb <7 g/dL ;
- taux d'Hb ≥ 7 g/dL et <9 g/dL avec symptômes

En outre, le taux d'Hb, le taux de LDH et le nombre de réticulocytes ont été évalués avant toute transfusion. L'évaluation a été réalisée dans un laboratoire central ou un laboratoire local certifié.

Si ces critères n'étaient pas remplis et que l'investigateur principal estimait qu'une transfusion était nécessaire, un échange avec le promoteur devait avoir lieu avant d'administrer la transfusion. Les transfusions qui ne répondaient pas à ce critère étaient considérées comme des déviations au protocole et pouvaient entraîner l'exclusion des données de la population per-protocole.

Critères de jugement

Deux critères d'évaluation de la réponse hématologique à 26 semaines ont été définis comme co-critères de jugement principaux :

- **Stabilisation du taux d'hémoglobine**, définie par l'absence d'une diminution du taux d'hémoglobine de plus de 1g/dL par rapport à l'inclusion ;
- **Variation (%) du taux de LDH par rapport à l'inclusion**

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

- **Réponse de l'hémoglobine** définie comme l'augmentation ≥ 1 g/dL du taux d'hémoglobine en l'absence de transfusion à la semaine 26 par rapport à l'inclusion ;
- **Variation absolue du nombre de réticulocytes** à la semaine 26 par rapport à l'inclusion,

- **Variation du taux d'hémoglobine** à la semaine 26 par rapport à l'inclusion,
- **Pourcentage de patients ayant eu recours à la transfusion ou ayant présenté une diminution du taux d'hémoglobine >2 g/dL** par rapport à l'inclusion ;
- **Absence de recours à la transfusion**, définie par le pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à une transfusion au cours de la période contrôlée randomisée ;
- **Nombre d'unités de culots globulaires transfusés** entre l'inclusion et la semaine 26 ;
- **Variation du score de qualité de vie FACIT-fatigue** (Functional assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue)¹⁹ entre l'inclusion et la semaine 26 ;
- **Normalisation de l'hémoglobine**, définie comme le nombre de patients ayant, en l'absence de transfusion, un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à la limite inférieure de la normale de l'inclusion à la semaine 26 ;
- **Normalisation du taux de LDH**, définie comme le nombre de patients ayant, en l'absence de transfusion, un taux de LDH inférieur ou égal à la limite supérieure de la normale de la semaine 4 à la semaine 26 ;
- **Variation du score de qualité de vie selon l'échelle QLQ-C30 de l'EORTC**²⁰ entre l'inclusion et la semaine 26 ;
- **Variation du score de qualité de vie selon l'échelle LASA**²¹ (Linear Analog Scale Assessment) entre l'inclusion et la semaine 26 ;
- **Normalisation des réticulocytes**, définie comme le nombre de patients ayant, en l'absence de transfusion, un nombre absolu de réticulocytes en dessous de la limite supérieure de la normale à la semaine 26 ;
- **Délai jusqu'à l'échec de stabilisation du taux d'hémoglobine** ;
- **Délai jusqu'à la première transfusion.**

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Méthode d'analyse des résultats

Pour le premier critère de jugement principal, les patients ayant reçu une transfusion au cours des 26 premières semaines et qui sont passés du groupe de traitement par soins de support au groupe de traitement par pegcetacoplan, qui sont sortis de l'étude ou qui ont été perdus de vue avant l'évaluation du premier critère principal d'efficacité ont été classés comme n'ayant pas atteint la stabilisation du taux d'hémoglobine.

¹⁹ L'échelle FACIT-Fatigue est basée sur un questionnaire (13 items) visant à évaluer la fatigue et son impact chez les patients atteints de maladie chronique. Le patient évalue lui-même sa fatigue et son impact sur ses activités la vie quotidienne au cours des 7 jours précédents. Chaque item est coté sur une échelle de 5 points : 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup). Le score total va de 0 à 52, un score plus élevé indiquant une meilleure qualité de vie. Le questionnaire FACIT-Fatigue (version 4) est disponible en annexe 1, section 17 du protocole d'étude.

²⁰ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 (version 3.0) se compose de 30 questions comprenant à la fois des échelles multi-items et des mesures à item unique pour évaluer la qualité de vie globale des patients. Les questions sont désignées par des échelles fonctionnelles, des échelles de symptômes et des échelles globales de qualité de vie/état de santé perçue par le patient. Pour les 28 premières questions, les 4 réponses possibles sont "Pas du tout" (1), "Un peu" (2), "Assez" (3) et "Beaucoup" (4). Pour les 2 questions suivantes, la réponse est demandée sur une échelle de 7 points allant de 1 ("Très mauvais") à 7 ("Excellent"). Un score élevé pour une échelle fonctionnelle représente un niveau élevé de fonctionnement, tandis qu'un score élevé pour une échelle de symptômes représente un niveau élevé de symptôme. Le questionnaire EORTC QLQ-C30 (version 3) est disponible en annexe 3, section 17 du protocole d'étude.

²¹ L'échelle linéaire analogique (LASA) se compose de trois items demandant aux personnes interrogées d'évaluer leur niveau de fonctionnement perçue. Les domaines spécifiques comprennent le niveau d'activité, la capacité à effectuer des activités quotidiennes et un élément relatif à la qualité de vie globale. Leur niveau de fonctionnement est évalué sur une échelle de 0 à 100 ; 0 représentant "aussi bas que possible" et 100 représentant "aussi haut que possible". Le score global est un score combiné allant de 0 à 300. Le questionnaire LASA est disponible en annexe 2, section 17 du protocole d'étude.

Pour le deuxième critère d'efficacité principal, les données manquantes ont été traitées à l'aide d'une méthode d'imputation multiple basée sur l'hypothèse du missing at random (MAR).

Les analyses principales ont été conduites sur la population ITT.

➔ Amendements au protocole

Amendement 1 (05/03/2019) :

Les principales modifications apportées dans l'amendement 1 sont les suivantes :

- Mise à jour de l'ensemble du texte pour rendre obligatoire l'antibioprophylaxie pendant les 14 jours suivant la vaccination.
- La définition des co-critères et objectifs principaux a été revue.
- Ajout d'un critère secondaire de normalisation des taux d'Hb en l'absence de transfusions (définie comme $\geq 1 \times \text{ULN}$) à la semaine 26.
- Réorganisation des critères secondaires.
- Afin d'assurer une distribution comparable des caractéristiques des patients à l'inclusion entre les deux groupes de traitement, la stratification lors de la randomisation a été clarifiée : la randomisation sera stratifiée en fonction des valeurs suivantes : nombre de transfusions de concentrés érythrocytaires reçues dans les 12 mois précédant la sélection (< 4 ou ≥ 4) (c'est-à-dire le nombre d'événements transfusionnels, indépendamment des unités de culots globulaires transfusées).
- Les critères pour le traitement de secours ont été clarifiés comme suit : après la visite 2 (semaine 0), les patients randomisés dans le groupe de traitement de soins de support dont le taux d'hémoglobine mesuré par le laboratoire central était ≥ 2 g/dL en dessous de la valeur à l'inclusion avaient la possibilité de recevoir un traitement de secours par pegcetacoplan.

Amendement 2 (20/05/2020) :

Les principales modifications apportées dans l'amendement 2 sont les suivantes :

- Suppression de l'objectif secondaire suivant : variation du taux de LDH* entre l'inclusion et la semaine 26²² ;
- Le critère de LDH pour l'augmentation de la dose a été modifié afin de permettre d'envisager un dosage plus fréquent après un résultat de LDH $\geq 2 \times \text{ULN}$, au lieu de deux occasions consécutives à au moins une semaine d'intervalle.

Amendement 3 (10/08/2020) :

Amendement postérieur (ajouts à la version finale du SAP du 27/04/2021)

Deux critères secondaires ont été ajoutés dans la version finale du plan d'analyse statistique (version 3 du 27/04/2021) :

- Pourcentage de patients ayant eu recours à la transfusion ou ayant présenté une diminution du taux d'hémoglobine > 2 g/dL par rapport à l'inclusion ;
- Absence de recours à la transfusion, définie par le pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à une transfusion au cours de la période contrôlée randomisée.

Ces deux critères ont été insérés dans la hiérarchie de tests des critères secondaires.

Ces changements font suite à une réunion avec la FDA en 2021 ayant mis en avant la nécessité d'ajouter l'absence de recours à la transfusion comme critère d'évaluation. A noter que ces critères n'ont pas été ajoutés dans le protocole, la dernière version du protocole étant antérieure à la dernière version du plan d'analyse statistique.

²²A noter que le rapport d'étude mentionne la suppression de l'objectif secondaire "variation du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la semaine 26" lors du 2ème amendement du protocole. Toutefois, d'après le laboratoire, ce critère figure dans l'ensemble des documents finaux (SAP et protocole) comme 3ème critère secondaire dans la séquence hiérarchique. Ce serait le critère secondaire "variation du taux de LDH entre l'inclusion et la semaine 26" qui a été supprimé lors du 2ème amendement du protocole.

Populations d'analyse

Population ITT : définie par l'ensemble des patients randomisés. Les résultats d'efficacité de l'étude sont présentés dans cette population.

Population per protocole (PP) : définie par l'ensemble des patients de la population ITT sans violation du protocole d'une manière telle que cela pourrait impacter les évaluations d'efficacité.

Population de tolérance : définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude (pegcetacoplan) et tous les patients ayant été randomisé dans le groupe soins de support

Effectifs

Sur les 68 patients sélectionnés, 53 ont été randomisés dans l'étude et 15 patients n'ont pas été inclus (22,1%).

Trois patients sont sortis de l'étude. Un patient du groupe pegcetacoplan a été perdu de vue et deux patients sont décédés²³ (un patient dans chaque groupe).

Trente-trois patients (94,3 %) dans le groupe pegcetacoplan et 6 (33,3 %) dans le groupe soins de support ont terminé la période de traitement de 26 semaines. A noter que 11 patients initialement dans le groupe soins de support ont ensuite été traités par pegcetacoplan. Tous (n=50) sont entrés dans la période d'extension de l'étude (APL2-307).

Tableau 2 : Etude PRINCE (NCT04085601), populations d'analyse à la date de clôture des données pour l'analyse primaire (gel de base : 05/08/2021)

	Groupe pegcetacoplan (N = 35)	Groupe SOC (N = 18)	Total (N = 53)
Sélectionnés, n	-	-	68
Population ITT, n	35	18	53
Population PP, n (%)	33 (94,3)	13 (72,2)	46 (86,8)
Population SAF, n (%)	35 (100)	18 (100)	53 (100)

Population de l'étude (ITT Set ; N = 53)

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-après ; ces données correspondent à la population incluse en date du 27/10/2021.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion – Population ITT (source : rapport d'étude clinique APL2-308, analyse primaire)

	Groupe pegcetacoplan (N = 35)	Groupe SOC (N = 18)	Total (N = 53)
Age, ans			
Moyenne (ET)	42,2 (12,7)	49,1 (15,6)	44,5 (14,0)
Sexe			
Masculin, n (%)	19 (54,3)	10 (55,6)	29 (54,7)
Féminin, n (%)	16 (45,7)	8 (44,4)	24 (45,3)

²³ Aucun des deux décès n'a été considéré comme relié au traitement. Le patient traité par pegcetacoplan est décédé d'un choc septique dans le contexte d'une défaillance de la moelle osseuse et le patient traité par SoC est décédé d'une défaillance respiratoire et d'un choc septique. Ces événements indésirables (EI) ayant conduit au décès sont présentés dans la partie 10.3.1.8.

Délai depuis le diagnostic d'HPN et la visite 2, années			
Moyenne (ET)	5,66 (5,91)	5,49 (5,14)	5,60 (5,62)
Taux d'hémoglobine à l'inclusion, g/dL			
Moyenne (ET)	9,39 (1,40)	8,68 (0,77)	9,15 (1,26)
Taux de LDH à l'inclusion, U/L			
Moyenne (ET)	2151 (909)	1946 (1004)	2081 (938)
Nombre absolu de réticulocytes, 10⁹ cellules/L			
Moyenne (ET)	230 (81)	180 (109)	213 (93)
Taux de bilirubine totale, µmol/L			
Moyenne (ET)	39,4 (20,4)	35,5 (15,0)	38,1 (18,7)
Score FACIT-Fatigue			
Moyenne (ET)	36,3 (10,7)	37,1 (9,3)	36,6 (10,2)
Nombre de transfusions reçues dans les 12 mois précédant la sélection			
< 4, n (%)	21 (60)	8 (44,4)	29 (54,7)
≥ 4, n (%)	14 (40)	10 (55,6)	24 (45,3)

Concernant les caractéristiques démographiques initiales, les patients adultes inclus étaient âgés en moyenne de 44 ans. Les hommes représentaient 54,7% de la population incluse.

Concernant les caractéristiques de la maladie, la maladie avait été diagnostiquée en moyenne depuis 5,6 ans. Les patients avaient un taux d'hémoglobine moyenne de 9,15 g/dL et un nombre absolu de réticulocytes moyenne de 213 x 10⁹ cellules/L. Le score FACIT-Fatigue à l'inclusion était de 36,6 en moyenne. Les patients avaient un taux de LDH moyen de 2151 U/L dans le groupe pegcetacoplan et de 1946 U/L dans le groupe SOC (indiquant une hémolyse intravasculaire marquée). 3 (16,7%) patient dans le groupe SOC contre 2 (5,7%) dans le groupe pegcetacoplan avaient au moins un antécédent de thrombose.

Traitements reçus avant l'inclusion

Avant la randomisation, 81% des patients avaient reçu un traitement pour l'anémie (ex : acide folique, supplémentation en fer) et 41,5% des patients avaient été traités par stéroïdes (proportion plus importante dans le groupe pegcetacoplan (48,6%) que dans le groupe soins de support (27,8%)). Environ 20% des patients avaient reçu un agent antithrombotique.

Vingt-neuf patients (82,9%) dans le groupe pegcetacoplan contre 14 patients (77,8%) dans le groupe soins de supports avaient été transfusés dans les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude. A noter que la proportion de patients ayant eu au moins 4 antécédents de transfusions au cours des derniers 12 mois, de même que la proportion de patients ayant eu un antécédent d'aplasie médullaire étaient plus élevées dans le groupe soins de support que dans le groupe pegcetacoplan (respectivement 55,6% vs. 40% et 27,8% vs. 14,3%). De même, le taux d'hémoglobine moyen à l'inclusion était plus bas dans le groupe comparateur (8,68 g/dL versus 9,39 g/dL). Cinq patients avaient des antécédents d'au moins un type de thrombose, dont 2 (5,7 %) dans le groupe pegcetacoplan et 3 (16,7 %) dans le groupe soins de support.

Résultats sur les critères de jugement principaux

Ces analyses ont porté sur un total de 53 patients, 35 dans le groupe pegcetacoplan et 18 dans le groupe SOC.

Pegcetacoplan a démontré sa supériorité par rapport aux soins de support (excluant les inhibiteurs de C5), sur les co-critères de jugement principaux, la stabilisation du taux d'hémoglobine à la semaine 26 par rapport à l'inclusion et la variation du taux de LDH à la semaine 26 par rapport à l'inclusion :

- Stabilisation du taux d'hémoglobine à la semaine 26 par rapport à l'inclusion: **85,7% dans le groupe pegcetacoplan versus 0% dans le groupe SOC (OR = 0,731, IC_{95%}[0,57 ;0,89], p<0,0001) ;**
- Variation du taux de LDH à la semaine 26 par rapport à l'inclusion : **-1870,5 U/L dans pegcetacoplan versus -400,1 U/L dans le groupe SOC, soit une différence de -1470,4 U/L (IC_{95%}[-2113,44 ; -827,32], p<0,0001).**

A noter que :

- Onze patients du groupe Soins de support ont bénéficié, au cours de l'étude, du traitement de secours par pegcetacoplan en raison d'une baisse du taux d'hémoglobine ≥ 2g/dL ou d'événement thromboembolique qualifié de secondaire à l'HPN.
- Au total, 37,1% des patients du groupe pegcetacoplan et 33,3% des patients du groupe Soins de support ont présenté au moins une déviation majeure au protocole. La majorité (25,7% des patients du groupe pegcetacoplan et 22,2% des patients du groupe Soins de support) des déviations majeures au protocole concernaient les évaluations de l'étude et procédures (visites manquées à l'hôpital, perte de suivi des patients, transfusions manquées selon la décision de l'investigateur...). Cinq (9,4%) patients ont présenté une déviation majeure au protocole du fait d'une mauvaise observance au traitement (quatre patients du groupe pegcetacoplan et 1 patient du groupe Soins de support).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Les résultats de l'analyse primaire ont montré la supériorité de pegcetacoplan par rapport au groupe SOC (excluant les inhibiteurs de C5) sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants mesurés à 26 semaines de traitement :

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude PRINCE

Critère de jugement	pegcetacoplan (N = 35)	SOC (N = 18)
Critère n°1 : Proportion de patients répondeurs (défini par une amélioration du taux d’Hb ≥ 1 g/dL) en l’absence de transfusion à la semaine 26, %		
n, pourcentage de réponses %	71,4%	5,6%
Différence ajustée vs SOC [IC _{95%}] ; p	0,541 [0,34 ; 0,74] ; p < 0,0001	
Critère n°2 : Variation par rapport à l’inclusion du taux de réticulocytes à la semaine 26, Moyenne (ET), méthode des moindres carrés, x10⁹ cellules/L		
Moyenne (ET)	-123,3 (9,2)	- 19,4 (25,2)
Différence vs SOC [IC _{95%}] ; p	-103,8 [-158,9 ; -48,7] ; p = 0,0002	
Critère n°3 : Variation par rapport à l’inclusion du taux d’Hb à la semaine 26, Moyenne (ES), méthode des moindres-carrés, g/dL		
Moyenne (ES)	+2,9 (0,4)	+0,3 (0,8)
Différence vs SOC [IC _{95%}] ; p	+2,67 [0,99 ; 4,35] ; p = 0 ,0019	
Critère n°4 : Pourcentage de patients ayant eu recours à la transfusion ou ayant présenté une diminution du taux d’hémoglobine >2 g/dL par rapport à l’inclusion, %		

n, pourcentage de réponses %	11,4%	100%
Différence ajustée vs SOC [IC _{95%}] ; p	-0,75 [-0,90 ; -0,59] ; p < 0,0001	
Critère n°5 : Proportion de patients n'ayant pas eu recours à la transfusion à la semaine 26, %		
n, pourcentage de réponses %	91,4%	5,6%
Différence ajustée vs SOC [IC _{95%}] ; p	0,72 [0,56 ; 0,89] ; p < 0,0001	
Critère n°6 : Nombre médian d'unités de culot globulaire transfusé entre l'inclusion et la semaine 26, n		
Médiane	0,6	3
Différence estimée vs SOC [IC _{95%}] ; p	3 [2 ; 4] ; p < 0,0001	
Critère n°7 : Variation par rapport à l'inclusion du score FACIT-fatigue à la semaine 26, Moyenne (ES), méthode des moindres-carrés		
Moyenne (ES)	7,8 (1,2)	3,3 (2,1)
Différence vs SOC [IC _{95%}] ; p	4.5 [-0.2 ; 9.2] ; p = 0.061. NS	

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre pegcetacoplan et les soins de support (excluant les inhibiteurs de C5) pour le critère de la **variation du score FACIT-fatigue**, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, ces critères ne seront pas décrits.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PRINCE dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

Données de comparaisons indirectes

Afin d'estimer le potentiel bénéfice de ASPAVELI (pegcetacoplan) vis-à-vis des inhibiteurs de C5 (eculizumab et ravulizumab), le laboratoire a fourni des données issues de comparaisons indirectes.

2 comparaisons indirectes des données de l'étude PRINCE aux données de l'étude 301 (Lee 2019) ayant évalué le ravulizumab et l'eculizumab ont ainsi été réalisées, en utilisant une méthode de comparaison indirecte ajustée par appariement (matched adjusted indirect comparison, MAIC), non ancrées (du fait de l'absence de comparateur commun).

Au total, du fait de l'obtention de tailles effectives de l'échantillon trop faibles si tous les 11 modificateurs d'effet sélectionnés étaient inclus, seuls 4 facteurs ont été retenus, **suggérant un biais de confusion résiduel** du fait de la non prise en compte de ces différences. De plus, le calcul des différences moyennes standardisées n'a pas été réalisé ou rapporté, **ne permettant d'affirmer l'échangeabilité des groupes comparés**.

Après pondération, les tailles effectives des échantillons (effective sample size, ESS) de la cohorte pegcetacoplan étaient respectivement de 24 et 22, comparés aux 125 patients de la cohorte ravulizumab et 121 de la cohorte eculizumab. **De telles valeurs faibles d'ESS (< 30) sont responsables d'une faible précision des estimations.**

Par ailleurs, l'étude 301 a exclu les patients ayant reçu des inhibiteurs du complément, tandis que l'étude PRINCE n'a exclu que ceux l'ayant reçu dans les 3 mois précédant la visite de sélection.

Toutes les limites évoquées précédemment questionnent les MAIC présentées.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude clinique PRINCE

La population d'analyse de la tolérance dans l'étude PRINCE (APL2-308) était constituée de l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude, soit :

- 35 patients dans le groupe pegcetacoplan ;
- 11 patients du groupe soins de support ayant bénéficié du traitement par pegcetacoplan ;

Les patients ont été analysés en fonction du traitement qu'ils ont reçu, soit un total de 46 patients ayant reçu un traitement par pegcetacoplan et 18 patients ayant reçu uniquement les soins de support.

La période totale de traitement comprend la période randomisée contrôlée de 26 semaines et la période de suivi au cours de laquelle certains des patients sont restés dans l'étude et ont reçu du pegcetacoplan selon leur groupe de traitement, totalisant jusqu'à 62 semaines de traitement.

Au total, les patients du groupe pegcetacoplan (N = 35) ont été traités pendant une durée moyenne (ET) de 244,8 (113,9) jours.

Au cours de la période principale, les EI les plus fréquemment rapportés avec pegcetacoplan ont été l'hypokaliémie, le vertige, la fièvre, l'ecchymose, les arthralgies et les céphalées.

Au cours de la période totale de l'étude (phase randomisée + phase de suivi), le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable grave (EIG) était de 13% (n=6) dans le groupe pegcetacoplan et 16,7% (n=3) dans le groupe soins de support.

Une interruption temporaire de perfusion a été rapportée par un patient du groupe pegcetacoplan. Aucune interruption définitive de pegcetacoplan n'a été constatée.

Deux décès sont survenus au cours de la période totale de l'étude (chez un patient traité par des soins de support uniquement, décédé d'une défaillance respiratoire et d'un choc septique, et chez un patient traité par pegcetacoplan en raison d'un choc septique dans le contexte d'une défaillance de la moelle osseuse). Aucun des deux décès n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

La posologie a été ajustée à 1 080 mg de pegcetacoplan tous les 3 jours pour 3 patients ayant présenté une hémolyse considérée comme non liée au pegcetacoplan au cours de la période de suivi (2 patients du groupe pegcetacoplan et 1 patient du groupe soins de support ayant bénéficié du traitement par pegcetacoplan).

Deux patients (1 patient du groupe pegcetacoplan et 1 patient du groupe soins de support ayant bénéficié du traitement par pegcetacoplan) ont reçu pegcetacoplan tous les 3 jours alors qu'il aurait dû en recevoir deux fois par semaine et ceci sans justification clinique et accord du promoteur. Ceci a constitué une déviation au protocole.

Au cours de la période principale + période de suivi, il a notamment été rapporté :

- 34,8 % des patients traités par pegcetacoplan ont rapporté au moins une réaction au site d'injection. Les contusions ont été les plus fréquentes (6,5 %, soit 3 patients). Aucune réaction n'a été grave ou sévère. Toutes les réactions au site d'injection étaient d'intensité légère.
- 23,9% des patients avait rapporté une infection.
- Deux patients (5,7 %) ont présenté des troubles hémolytiques dans le groupe pegcetacoplan (1 hémolyse modérée et 1 épisode hémolytique sévère qui ont entraîné une augmentation de la dose), et 1 (9,1 %) dans le groupe contrôle.
- 12 patients (26,1 %) du groupe pegcetacoplan ont présenté une hypersensibilité dont 11 légères et 1 modérée. Dans le groupe soins de support, 2 patients (11,1 %) ont présenté chacun une hypersensibilité (l'une légère et l'autre sévère).

Aucun cas de thrombose n'a été rapporté au cours de l'étude.

3.3.2 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d'ASPAVELI (pegcetacoplan) (version 2.0, 22/01/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Infections sévères Réactions d'hypersensibilité graves Hémolyse intravasculaire après arrêt du traitement Immunogénicité Malignités et anomalies hématologiques Effets potentiels à long terme de l'accumulation de PEG
Informations manquantes	Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance médullaire Utilisation chez la femme enceinte Tolérance à long terme (> 1 an)

3.3.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients traités par pegcetacoplan 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 et contusion 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 diarrhée, une hémolyse, une douleur abdominale, un mal de tête, de la fatigue, une pyrexie, une toux, une infection des voies urinaires, une complication de la vaccination, une douleur dans les extrémités, une sensation vertigineuse, une arthralgie et une dorsalgie.

Les effets indésirables graves signalés le plus fréquemment ont été l'hémolyse et le sepsis.

Deux **décès** sont survenus au cours de la période totale de l'étude :

- un patient du groupe pegcetacoplan est décédé en raison d'un choc septique sévère et un patient du groupe soins de support est décédé en raison d'une insuffisance respiratoire sévère et d'un choc septique ;
- aucun des deux décès n'a été considéré comme étant lié au traitement de l'étude.

Hémolyse

Durant l'étude APL2-308, 3 cas d'hémolyse se sont produits chez des patients traités par pegcetacoplan. Aucun n'a été décrit comme grave ou n'a entraîné l'arrêt de pegcetacoplan. La dose de pegcetacoplan a été augmentée chez l'ensemble des 3 patients.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés dans les études cliniques avec pegcetacoplan 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 5 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures Infection des voies urinaires
	Fréquent	Sepsis ¹ COVID-19 Infection gastro-intestinale Infection fongique Infection cutanée Infection buccale Infection de l'oreille Infection Infection des voies aériennes Infection virale Infection bactérienne Infection vaginale Infection oculaire
	Peu fréquent	Cervicite Infection de l'aîne Pneumonie Abscess nasal Tuberculose Candidose œsophagienne Pneumonie associée à la COVID-19 Abscess anal
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Hémolyse
	Fréquent	Thrombopénie Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée Sensation vertigineuse
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux
	Fréquent	Dyspnée Épistaxis Douleur oropharyngée Congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale Diarrhée
	Fréquent	Nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Érythème Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie Dorsalgie

		Douleur dans les extrémités
	Fréquent	Myalgie Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale aiguë Chromaturie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Érythème au site d'injection Prurit au site d'injection Gonflement au site d'injection Contusion au site d'injection Fatigue Fièvre Douleur au site d'injection
	Fréquent	Réaction au site d'injection Induration au site d'injection
Investigations	Fréquent	Alanine aminotransférase augmentée Bilirubine augmentée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très fréquent	Complication de la vaccination ²

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ont été identifiés dans le cadre des études cliniques suivantes réalisées sur l'HPN : APL2-308, APL2-302, étude 202, étude 204 et étude CP0514.

Les termes similaires d'un point de vue médical ont été regroupés lorsqu'ils relevaient du même concept médical.

¹ Les sepsis rapportés incluent un cas de choc septique

² Les complications de la vaccination concernaient les vaccins obligatoires.

3.4 Données d'utilisation

Dans l'indication initiale (patients préalablement traités par un inhibiteur du C5 depuis au moins 3 mois), des données ont été collectées pour 16 patients traités dans le cadre de l'accès précoce post-AMM. Le rapport de synthèse final de l'AP est disponible sur le site de la HAS.

3.5 Modification du parcours de soins

ASPAVELI (pegcetacoplan) est indiqué en monothérapie et s'administre deux fois par semaine sous forme de perfusion sous-cutanée ce qui permet une administration à domicile et une auto-administration pour les patients ayant bien toléré le traitement dans les centres de traitement spécialisés. Il est à conserver au réfrigérateur.

Au même stade de la stratégie thérapeutique (en 1^{ère} intention, chez les patients qui ont une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément), on dispose actuellement des inhibiteurs du complément C5 (eculizumab et ravulizumab) qui s'administrent en perfusion intraveineuse, toutes les 2 à 8 semaines selon la molécule. Leur administration se fait dans un cadre hospitalier.

Pour rappel, ces traitements sont destinés à être poursuivis au long cours, potentiellement à vie.

3.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée : Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
PIONEER APL2-309 NCT04901936	Etude de phase 2 pédiatrique, ouverte, non comparative collectant des données de tolérance et de pharmacocinétique chez des enfants atteints d'HPN âgés de 12 à 17 ans naïfs ou non de traitement.	Résultats attendus pour mi 2024
COMPLETE Sobi.PEGCET-304 NCT05776472	Etude observationnelle, multicentrique, à un bras, visant à évaluer l'efficacité de pegcetacoplan en vie réelle chez les patients adultes atteints d'HPN.	Résultats attendus en 2027

➔ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans les glomérulopathies à C3, la néphropathie à IgA, la néphrite lupique, la glomérulonéphrite extra membraneuse primitive et dans la microangiopathie thrombotique (TMA) associée à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT).

4. Discussion

L'évaluation de pegcetacoplan chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique et non préalablement traités par inhibiteur du complément repose essentiellement sur l'étude APL2-308, conduite en dehors de l'Europe.

L'étude APL2-308 est une étude **contrôlée versus soins de support**, randomisée, ouverte, conduite chez des patients atteints d'HPN **qui n'avaient reçu aucun inhibiteur du complément dans les 3 mois précédant l'inclusion** et qui présentaient des taux d'hémoglobine inférieurs à la limite inférieure de la normale et une hémolyse définie par un taux de LDH > 1,5 x ULN.

Les patients du groupe contrôle recevaient des soins de support (par exemple, transfusions, corticoïdes, compléments de type fer, folate et vitamine B12) excluant les anti-C5.

Au total, 53 patients ont été randomisés, dont 35 dans le groupe pegcetacoplan et 18 dans le groupe contrôle. Comme l'autorisait le protocole, 11 des 18 patients (61%) randomisés dans le groupe contrôle sont passés dans le groupe pegcetacoplan en raison d'une diminution de leur taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL par rapport à l'inclusion.

Dans cette étude, la supériorité de pegcetacoplan a été démontré à 26 semaines sur les 2 co-critères de jugement principaux :

- Stabilisation du taux d'hémoglobine : 85,7 %(n=30/35) dans le groupe traité par pegcetacoplan versus contre 0 patient dans le groupe contrôle, soit une différence ajustée de 73,1 % (IC à 95 % : 57,2 % à 89,0 % ; p < 0,0001),
- Variation moyenne des concentrations de LDH depuis l'inclusion (méthode des moindres carrés) : -1 870 U/L dans le groupe pegcetacoplan contre -400 U/L dans le groupe contrôle soit une différence entre les groupes de -1 470 U/L (IC à 95 % : -2 113 à -827 ; p < 0,0001).

Une différence significative en faveur du groupe pegcetacoplan a également été observée sur les principaux critères d'efficacité secondaires, à savoir l'amélioration de l'hémoglobine en l'absence de

transfusion, la variation de la numération des réticulocytes et l'absence de recours aux transfusions. La proportion de patients ayant rapporté une crise hémolytique a été évalué à titre exploratoire.

Le profil de tolérance est apparu similaire à celui déjà connu pour pegcetacoplan, notamment marqué par des réactions au site d'injection et des réactions d'hypersensibilité (34,8 % et 26,1 % des patients traités par pegcetacoplan sur l'ensemble de l'étude). Aucun cas de thrombose n'a été rapporté au cours de l'étude. Aucun nouveau risque lié à l'utilisation de pegcetacoplan n'a pas mis en évidence.

La portée de ces résultats est néanmoins limitée par les éléments suivants :

- Les faibles effectifs évalués dans l'étude pivot APL2-308 (35 patients randomisés dans le groupe pegcetacoplan et 18 dans le groupe comparateur, avec un total de 46 patients ayant reçu au moins une dose de pegcetacoplan au cours de l'étude). A noter que dans l'étude de phase 3 PNH-301 ayant évalué le ravulizumab (ULTOMIRIS) versus eculizumab (SOLIRIS) chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur, un total de 246 patients avait été randomisés dont 125 dans le groupe ravulizumab.
- La population incluse, non totalement représentative d'une population « naïve de traitement par inhibiteur du complément C5 », puisque les patients pouvaient avoir déjà reçu un traitement par inhibiteur du C5 si celui-ci avait été arrêté plus de 3 mois avant l'inclusion.
- Les déséquilibres entre les groupes sur certaines caractéristiques reflétant la sévérité de la maladie, pouvant suggérer une population plus à risque dans le groupe soins de support, avec notamment une hémoglobine à l'inclusion plus basse, une proportion plus importante de patients ayant eu au moins 4 antécédents de transfusions au cours des derniers 12 mois, de même pour la proportion de patients ayant eu un antécédent d'aplasie médullaire et celle des patients ayant un antécédent de thrombose. Le potentiel impact de ces déséquilibres sur les résultats observés ne peut être estimé.
- L'absence de données robustes permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance de pegcetacoplan versus les traitements de référence (inhibiteurs de C5) :
 - On peut en particulier fortement regretter l'absence de comparaison directe à un traitement par anti-C5, traitement de référence recommandé en 1^{ère} intention chez les patients naïfs d'inhibiteur du complément et disponible en France depuis de nombreuses années, alors que celle-ci était réalisable. Une étude pivot versus soins de support exclusif n'est pas justifiée et ne permet pas de garantir que pegcetacoplan n'est pas inférieur à un anti-C5 dans cette population, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance. En particulier, on ne peut écarter un risque plus élevé de crises hémolytiques sévères sous pegcetacoplan, inhérent à son mécanisme d'action (inhibition plus proximale de la voie du complément). A noter que l'étude de phase 3 PNH-301 ayant évalué le ravulizumab (ULTOMIRIS) dans cette population avait été conduite versus l'anti-C5 eculizumab (SOLIRIS).
 - Les comparaisons indirectes de pegcetacoplan versus anti-C5 fournies par le laboratoire ne permettent aucune conclusion robuste du fait de limites méthodologiques majeures.
- Des modifications du protocole importantes, notamment la réorganisation et l'ajout de critères secondaires testés hiérarchiquement (dont le critère pertinent « absence de recours à la transfusion »), ont été réalisées après le début de l'étude. Bien que ces modifications des critères d'évaluation secondaires semblent pertinentes, on ne peut exclure qu'elles aient été motivées par des données. En effet, dans un essai ouvert, les données non masquées sont disponibles à tout moment et peuvent être la source de mises à jour potentielles compromettant la robustesse des conclusions.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire de pegcetacoplan sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré par rapport aux

inhibiteurs de complément C5 qui sont les traitements de référence dans l'indication revendiquée.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu des données disponibles et en l'absence de données comparatives robustes versus le traitement de référence actuellement recommandé (inhibiteur du complément C5) chez les patients qui ont une anémie hémolytique naïfs de traitement par inhibiteur du complément, et notamment d'étude de comparaison directe dans un contexte où celle-ci était réalisable, on ne peut à ce jour écarter une perte de chance avec pegcetacoplan en comparaison à un inhibiteur de C5 que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance. On ne peut notamment pas exclure un risque plus élevé de crises hémolytiques sévères compte tenu du mécanisme d'action de pegcetacoplan (inhibiteur proximal de la voie du complément).

Ainsi, la Commission considère qu'ASPAVELI (pegcetacoplan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients présentant une anémie hémolytique et naïfs d'un traitement par inhibiteur du complément.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'hémoglobininurie 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 hémoglobininurie 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) est mal établi dans le traitement de l'HPN des patients adultes qui ont une anémie hémolytique et qui sont naïfs de traitement par inhibiteur du complément, en l'absence de données comparatives robustes versus le traitement de référence actuellement recommandé dans cette population (inhibiteur du complément C5), dans un contexte où une étude de comparaison directe était réalisable, ce qui ne permet pas d'écarter une perte de chance pour les patients qui seraient traités par pegcetacoplan plutôt que par inhibiteur du complément C5.
- ➔ Il existe actuellement des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, SOLIRIS (éculizumab) et ULTOMIRIS (ravulizumab) (inhibiteurs du complément C5).

- ➔ ASPAVELI (pegcetacoplan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'HPN et naïfs de traitement par inhibiteur du complément.

➔ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie qui engage le pronostic vital par ses complications et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie par rapport au traitement de référence actuel par inhibiteur de C5,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et sur le parcours de santé du patient par rapport au traitement de référence actuel par inhibiteur de C5,

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 le service médical rendu par ASPAVELI 1 080 mg (pegcetacoplan), solution pour perfusion, est insuffisant dans l'extension d'indication « traitement de l'hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui ont une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément » pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de ASPAVELI 1 080 mg (pegcetacoplan), solution pour perfusion, 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'hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui ont une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément ».

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Demande de données

Sans objet.

5.6 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.

ASPAVELI 1 080 mg, 9 octobre 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr