

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

pegcetacoplan

ASPAVELI 1 080 mg,

solution pour perfusion

Réévaluation à la demande du laboratoire

Adopté par la Commission de la transparence le 28 mai 2025

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois ».

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la
stratégie thérapeutique

ASPAVELI (pegcetacoplan) est un traitement de 2^{ème} intention chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique symptomatique persistante après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre que FABHALTA (iptacopan) et VOYDEYA (danicopan).

Pour rappel, selon les recommandations françaises actuelles (PNDS 2023), 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 réévaluer le traitement.

On ne dispose à ce jour d'aucune donnée clinique robuste permettant de préciser la place de l'iptacopan et de l'association danicopan/inhibiteur de C5 par rapport au pegcetacoplan dans la prise en charge des patients présentant une anémie hémolytique symptomatique persistante sous inhibiteur du C5.

A noter que ces médicaments se distinguent en particulier par leurs modalités d'administration.

En pratique clinique, une vigilance particulière devra être portée au risque de crises hémolytiques sévères sous pegcetacoplan, comme sous iptacopan ou danicopan, eu égard à l'expansion du clone HPN plus importante sous inhibiteur proximal que sous inhibiteur du C5. On ne peut à ce jour présumer d'un moindre risque avec le pegcetacoplan en comparaison à l'iptacopan ou à l'association danicopan/inhibiteur du C5.

	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 antibioprophylaxie, conformément au RCP en vigueur et sous réserve de l'avis du HCSP. La Commission considère qu'ASPAVELI (pegcetacoplan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres situations cliniques de l'AMM, en particulier chez les patients présentant une anémie hémolytique naïfs d'un traitement par inhibiteur du complément.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT uniquement « dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN et présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois ». INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
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)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois. Sans objet dans les autres situations de l'AMM. 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 prise en charge des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre que FABHALTA (iptacopan) et VOYDEYA (danicopan).

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Profil de tolérance	12
3.3 Modification du parcours de soins	13
4. Conclusions de la Commission de la Transparence	14
4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	14
4.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
4.3 Service Médical Rendu	15
4.4 Amélioration du Service Médical Rendu	16
4.5 Population cible	17
4.6 Demande de données	17
4.7 Autres recommandations de la Commission	17

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 – Mai 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions	Il s'agit d'une demande de réévaluation du périmètre du SMR et de l'ASMR de la spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan), à l'initiative du laboratoire, uniquement chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique persistante après un traitement par inhibiteur de C5. Pour rappel, dans son avis initial d'inscription du 16/02/2022, la Commission avait octroyé un avis favorable au remboursement « dans le traitement de l'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 »¹. Cette demande fait suite aux avis d'inscription de la CT du 9/10/2024 rendus pour les spécialités FABHALTA (iptacopan) et VOYDEYA (danicopan)^{2,3}, nouvelles options thérapeutiques dans cette même indication. Pour rappel, dans ces avis, la Commission avait conclu à un avis favorable au remboursement dans un périmètre différent à savoir dans « le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois ». Cette réévaluation vise à harmoniser le périmètre de remboursement et la place dans la stratégie thérapeutique d'ASPAVELI (pegcetacoplan) sur celle de ses comparateurs, pour lesquels le périmètre d'indication retenu au remboursement est indépendant du taux d'hémoglobine et après au moins 6 mois de traitement par inhibiteur de C5 conformément aux recommandations en vigueur.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « ASPAVELI est indiqué en monothérapie pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique. » Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation : La demande de réévaluation concerne uniquement le « traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par un inhibiteur de complément C5 pendant au moins 6 mois. »
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)	Date initiale (procédure centralisée) : 13/12/2021 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 ».

¹ [Avis de la commission de la transparence du 16/02/2022 pour l'inscription d'ASPAVELI \(pegcetacoplan\).](#)

² [Avis de la commission de la transparence du 09/10/2024 pour l'inscription de VOYDEYA \(danicopan\).](#)

³ [Avis de la commission de la transparence du 09/10/2024 pour l'inscription de FABHALTA \(iptacopan\).](#)

	Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'AMM dans l'indication du 6/05/2024 dans le traitement de l'HPN chez les patients adultes qui ont une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément. Cette extension d'indication fait suite à une modification du libellé d'AMM initial qui est désormais : « ASPAVELI est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxysmique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui ont une anémie hémolytique ». L'AMM est associée à un 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 d'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 dernières informations transmises par le laboratoire dans l'avis d'extension du 09/10/2024⁴ : – 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-Uni et en Allemagne. – Dans cette même indication, elle est prise en charge « uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dL » aux 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 ».
Rappel des évaluations précédentes	La CT a évalué ASPAVELI (pegcetacoplan) dans son indication AMM initiale (avis du 16/02/2022) « 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 et une ASMR III dans un périmètre restreint à savoir « uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl »¹. 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 ce même périmètre restreint (décision du 16/02/2022⁵). L'autorisation d'accès précoce post-AMM a été renouvelée dans cette même indication le 2 février 2023⁶ et a pris fin le 23 mai 2023, date de publication au Journal Officiel de la décision d'inscription sur les listes. La CT a par la suite évalué ASPAVELI (pegcetacoplan) dans son extension d'indication (avis du 09/10/2024⁴) 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 » et a considéré le SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication au regard des alternatives disponibles.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 28 mai 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

⁴ [Avis de la commission de la transparence du 09/10/2024 pour l'extension d'indication d'ASPAVELI \(pegcetacoplan\).](#)

⁵ [Décision du collège de la HAS du 16/02/2022 relative à la spécialité ASPAVELI \(pegcetacoplan\).](#)

⁶ [Décision du collège de la HAS du 02/02/2023 relative à la spécialité ASPAVELI \(pegcetacoplan\).](#)

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{7,8,9,10,11,12}

Description de la maladie

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava et Micheli est une maladie hématologique 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 en flux à haute sensibilité, d'un déficit en protéines GPI-dépendantes dans 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^{7,8,12}.

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 ans⁷, ce qui justifie une discussion de ces cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en aplasie médullaire. Le pronostic à l'ère du traitement par éculizumab 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

L'HPN est une maladie rare, grave, et non maligne¹³. Ses manifestations cliniques sont variables. La triade classique associe une anémie hémolytique intravasculaire, une hypoplasie médullaire de degré variable (allant d'un déficit de l'hématopoïèse à une pancytopenie), et des thromboses touchant les vaisseaux de moyen et de gros calibre, en particulier les veines hépatiques, abdominales, cérébrales et dermiques ; cette triade n'étant pas systématiquement présente au moment du diagnostic.

L'anémie se manifeste par une pâleur, une fatigue et un essoufflement à l'effort. L'hémoglobinurie, observée chez environ 25 % des patients, se traduit par des urines foncées le plus souvent plus marquées le matin, et, dans de rares cas, par une insuffisance rénale. Un ictère peut également être

⁷ HAS. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Version du 01/03/2023.

⁸ Parker, C., et al., Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 2005. 106(12): p. 3699- 709.

⁹ Khan, M., et al., Clinico-Haematological Features of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. J Coll Physicians Surg Pak, 2017. 27(1): p. 53-54

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Orphanet. Mise à jour octobre 2017.

¹³ Doutrelon C et al. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne : une cause méconnue de thrombose ? Journal des Maladies Vasculaires. 1 déc 2015;40(6):384-90.

observé, secondaire à une hyperbilirubinémie libre induite par l'hémolyse. Des signes de dystonie peuvent parfois être rapportés.

L'HPN est une maladie chronique qui évolue par poussées d'hémolyse, notamment à la faveur d'événements déclenchants : infections (même banales), vaccination, intervention chirurgicale ou encore grossesse, en particulier la période péri-partum, qui est une situation à haut risque de complications thrombotiques ou hémorragiques (de Guibert et al., 2011). Les principales complications associées à une morbidité et une mortalité significatives incluent :

- des besoins transfusionnels nécessitant des hospitalisations de courte durée, itératives, avec un retentissement négatif sur la qualité de vie et des conséquences à long terme ;
- des complications thrombotiques graves pouvant engager le pronostic vital, notamment des thromboses dans des sites atypiques (thrombose mésentérique, syndrome de Budd-Chiari, thrombose veineuse cérébrale, etc.) ;
- des symptômes chroniques entraînant une altération significative de la qualité de vie, incluant une fatigue persistante, des troubles digestifs, des dysfonctions érectiles et une insuffisance rénale chronique.

Les thromboses artérielles et veineuses font la gravité de l'HPN et étaient la principale cause de morbi-mortalité avant que le traitement par éculizumab (anti-facteur 5 du complément) soit disponible⁷. 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 céphalées⁹. 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 C5⁷.

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 suivi¹⁴. 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 de l'HPN est généralement lente, mais son impact sur la qualité de vie des patients demeure particulièrement important. La fatigue, qu'elle soit physique ou intellectuelle, constitue l'un des symptômes les plus prédominants. Des palpitations ainsi que des douleurs abdominales ou thoraciques peuvent contraindre les patients à limiter leurs efforts physiques. Dans certains cas, un essoufflement important est observé, rendant difficiles la marche ou la montée d'escaliers. Les difficultés d'alimentation (dysphagie) peuvent rendre le quotidien difficile avec le risque de « fausses routes ». Les associations de patients soulignent également le poids psychologique de la maladie, qui peut altérer la vie professionnelle et sociale, tout en affectant fortement les proches et les aidants.

Épidémiologie

L'HPN est une pathologie rare dont la prévalence est estimée à 1/80 000 habitants en France¹⁵. L'incidence annuelle de l'HPN est estimée à 1 nouveau cas pour 1 million d'habitants¹⁶. Par ailleurs,

¹⁴ Peffault de Latour R. et al. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. Am J Hematol. 2018 May;93(5):635-642.

¹⁵ [Hémoglobininurie paroxystique nocturne. Encyclopédie Orphanet du Handicap. Octobre 2019.](#)

¹⁶ Bravo-Perez C, Guamera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. Medicina (Kaunas). 6 sept 2023;59(9):1612.

environ 40 % des patients sous éculizumab auraient toujours besoin de transfusions ponctuelles ou régulières¹⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

D'après le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de 2023⁷, **les inhibiteurs du composant 5 (C5) du système du complément, anticorps monoclonaux inhibant le clivage en C5a et C5b et empêchant ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire (éculizumab [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.

L'introduction de l'éculizumab en 2007 a permis d'améliorer significativement la survie des patients. Son efficacité a été démontrée dans la stabilisation des taux d'hémoglobine, la réduction des besoins transfusionnels et l'amélioration de la qualité de vie¹⁸. Le ravulizumab, à la demi-vie plus longue, a démontré sa non-infériorité à l'éculizumab en termes de contrôle de l'hémolyse et d'évitement des transfusions chez les patients naïfs d'inhibiteur du complément et en relai de l'éculizumab chez les patients stables après un traitement d'au moins 6 mois, tout en conservant un profil de tolérance similaire¹⁹. Administré toutes les huit semaines en phase d'entretien contre deux semaines pour l'éculizumab, le ravulizumab remplace progressivement celui-ci dans de nombreux pays^{7,20}.

D'autres traitements non spécifiques peuvent être intégrés à la prise en charge de l'HPN :

- des transfusions sanguines sont indiquées en cas d'anémie sévère ;
- des traitements symptomatiques, tels que les anticoagulants, peuvent être utilisés, bien qu'ils ne disposent pas d'indication validée dans l'HPN. Aucune prophylaxie primaire systématique prolongée n'est justifiée. Une anticoagulation curative à vie est cependant recommandée en cas de survenue d'une thrombose⁷ ;
- la vaccination contre le méningocoque, le pneumocoque et Haemophilus influenzae est recommandée, de même que celle 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 par inhibiteur du C5 ;
- chez les patients transfusés, un dépistage régulier de la surcharge en fer est nécessaire en raison de son impact délétère sur l'hématopoïèse. En cas de surcharge avérée, une prise en charge par chélateur de fer ou par saignées peut être envisagée ;
- en présence d'aplasie médullaire sévère associée, l'algorithme thérapeutique suit les recommandations de traitement de l'aplasie, incluant un traitement immunosuppresseur ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

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

¹⁸ [Avis de la commission de la Transparence du 24 octobre 2007 pour l'inscription de SOLIRIS 300 mg.](#)

¹⁹ [Avis de la commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour l'inscription d'ULTOMIRIS 300 mg.](#)

²⁰ Bravo-Perez C, Guamera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. Medicina (Kaunas). 6 sept 2023;59(9):1612.

L'efficacité du traitement ne peut être évaluée avant 6 mois : en cas de persistance d'une anémie hémolytique pendant cette période, une simple surveillance 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),
- sous éculizumab, l'évaluation du CH50 devant théoriquement être inférieure à 10% (ce test biologique ne permettant pas d'évaluer l'efficacité du blocage de la voie terminale du complément sous ravulizumab).

En cas d'hémolyse symptomatique persistante chronique sous éculizumab et d'un CH50 supérieur à 10% sans inflammation associée, une augmentation de la posologie d'écuzumab 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'écuzumab, des augmentations de dose ne sont donc pas proposées⁷.

En 2ème intention, en cas de persistance d'une anémie hémolytique après au moins 6 mois sous inhibiteur du C5, un traitement ciblant d'autres protéines du complément peut être instauré. On dispose actuellement de :

- **l'inhibiteur du C3 ASPAVELI (pegcetacoplan)**, administré par voie sous-cutanée, disponible dans le cadre du droit commun chez les patients adultes depuis le 24/05/2023^{1,4} ;
- **l'inhibiteur du facteur B du complément FABHALTA (iptacopan)**, administré par voie orale, disponible dans le cadre de l'accès précoce depuis le 02/05/2024 chez les patients adultes^{21,22} ;
- **l'inhibiteur du facteur D du complément VOYDEYA (danicopan)**, en association avec le ravulizumab ou l'écuzumab, administré par voie orale, pris en charge au titre du dispositif d'accès direct depuis le 31/01/2025 chez les patients adultes^{22,23}.

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 par inhibiteur du complément 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 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

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'ASPAVELI (pegcetacoplan) sont les médicaments ou toutes autres thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'hémoglobulinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique.

²¹ [Décision du collège de la HAS du 02/05/2024 relatif à FABHALTA \(iptacopan\).](#)

²² Il convient de noter que FABHALTA (iptacopan) et VOYDEYA (danicopan) n'étaient pas disponibles au moment de la rédaction du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles du 01/03/2023.

²³ Arrêté du 31 janvier 2025 relatif à la prise en charge par l'assurance maladie de spécialités pharmaceutiques au titre du dispositif d'accès direct prévu à l'article 62 de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 - Légifrance.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme CCP :

- Traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs terminaux de la voie du complément (anti-C5)				
SOLIRIS* , solution à diluer pour perfusion (éculizumab) Alexion Pharma France *et ses biosimilaires	SOLIRIS (éculizumab) est indiqué pour le traitement de l'HPN chez l'adulte et l'enfant [dès 5 kg]. 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).	24/10/2007 (Inscription ^{24,25})	Important (ISP)	ASMR II par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints d'HPN ayant un antécédent de transfusions.
ULTOMIRIS , solution à diluer pour perfusion (ravulizumab) Alexion Pharma France	ULTOMIRIS est indiqué pour le traitement de l'HPN chez les patients adultes et 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'éculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.	16/09/2020 (Inscription ²⁴)	Important (Pas d'ISP)	ASMR IV par rapport à SOLIRIS (éculizumab).

Dans ce périmètre, à savoir en 1ère intention chez les patients adultes naïfs de traitement par inhibiteur du complément, VOYDEYA (danicopan) et FABHALTA (iptacopan) n'ont pas été retenus en tant que CCP car tous deux ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale^{2,3}. A noter qu'ASPAVELI a également obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication²⁶.

- Traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique persistante après un traitement par inhibiteur du complément

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique persistante après un traitement par inhibiteur du complément

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs proximaux de la voie du complément				
FABHALTA , gélule (iptacopan) Novartis Pharma	FABHALTA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique	09/10/2024 (Inscription)	Important	ASMR III dans la prise en charge des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par un

²⁴ A noter que l'inscription de SOLIRIS (éculizumab) chez l'enfant n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission.

²⁵ Uniquement chez les patients adultes.

²⁶ [Avis de la commission de la transparence du 09/10/2024 pour l'extension d'indication d'ASPAVELI \(pegcetacoplan\).](#)

	nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique.			inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre qu'ASPAVELI (pegcetacoplan).
VOYDEYA , comprimé pelliculé (danicopan) Alexion Pharma France	VOYDEYA en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) présentant une anémie hémolytique résiduelle.	09/10/2024 (Inscription)	Important	ASMR III en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre qu'ASPAVELI (pegcetacoplan).

➔ 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.

Les transfusions érythrocytaires sont considérées comme un traitement de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces pour réduire l'hémolyse, les complications notamment thromboemboliques et 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

Dans le cadre de cette réévaluation, aucune nouvelle donnée d'efficacité ou de tolérance n'a été déposée par le laboratoire depuis les avis du 16 février 2022¹ et du 9 octobre 2024²⁶.

Pour plus d'informations, se référer aux précédents avis.

3.2 Profil de tolérance

Aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été déposée par le laboratoire.

Pour rappel, 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)

Pour plus d'informations, se référer aux précédents avis.

3.3 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.

Chez les patients qui présentent une hémolyse symptomatique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément, on dispose actuellement :

- **De la spécialité SOLIRIS (éculizumab)**, un inhibiteur de C5 pris en charge dans le cadre du droit commun. SOLIRIS (éculizumab) s'administre dans le cadre d'une hospitalisation (hospitalisation à domicile [HAD] possible) une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse ;
- **De la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab)**, un inhibiteur de C5 pris en charge dans le cadre du droit commun, qui s'administre dans le cadre d'une hospitalisation (hospitalisation à domicile [HAD] possible) une fois toutes les huit semaines par perfusion intraveineuse (durée minimale de 1,7 à 2,7 heures selon le RCP).

En cas d'anémie hémolytique persistante sous inhibiteur de C5, on dispose actuellement :

- **De la spécialité FABHALTA (iptacopan)**, un inhibiteur du facteur B du complément pris en charge dans le cadre d'un accès précoce dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10 g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois^{21,27}. FABHALTA (iptacopan) s'administre en monothérapie par voie orale à raison de 200 mg (une gélule) 2 fois par jour.
- **De la spécialité VOYDEYA (danicopan)**, un inhibiteur du facteur D du complément indiqué **en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab**, pris en charge au titre du dispositif d'accès direct depuis le 31/01/2025 dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par un inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois^{23,27}. VOYDEYA (danicopan) s'administre par voie orale à raison 150 mg à 200 mg, 3 fois par jour, à environ 8 heures d'intervalle (± 2 heures). Il convient de noter que :
 - **Seuls des comprimés dosés à 50 mg et 100 mg sont disponibles. Les patients doivent ainsi prendre 6 comprimés par jour.**
 - **Ce traitement est indiqué exclusivement en association à SOLIRIS (eculizumab) ou ULTOMIRIS (ravulizumab) qui sont deux traitements qui s'administrent en perfusion intraveineuse dans le cadre d'une hospitalisation²⁸ (HAD possible), toutes les 2 semaines pour l'eculizumab (durée de 25 à 45 minutes) et toutes les 2 mois pour le ravulizumab (durée minimale de 1,7 à 2,7 heure(s)).**

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

²⁷ La CT a rendu un avis favorable à son inscription en date du 9/10/2024 dans le « traitement des patients adultes présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois », néanmoins cette spécialité n'est à ce jour pas remboursée dans le cadre du droit commun.

²⁸ A noter qu'une forme sous-cutanée d'ULTOMIRIS (ravulizumab) permettant une auto-administration à domicile a obtenu une AMM en mai 2023 dans l'HPN et le SHUa mais n'est à ce jour pas disponible en France (inscription non sollicitée).

4. 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 :

4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ **Dans le périmètre du remboursement : patients adultes atteints d'HPN avec une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois**

ASPAVELI (pegcetacoplan) est un traitement de 2ème intention chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique symptomatique persistante après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre que FABHALTA (iptacopan) et VOYDEYA (danicopan).

Pour rappel, selon les recommandations françaises actuelles (PNDS 2023), 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 réévaluer le traitement.

On ne dispose à ce jour d'aucune donnée clinique robuste permettant de préciser la place de l'iptacopan et de l'association danicopan/inhibiteur de C5 par rapport au pegcetacoplan dans la prise en charge des patients présentant une anémie hémolytique symptomatique persistante sous inhibiteur du C5.

A noter que ces médicaments se distinguent en particulier par leurs modalités d'administration.

En pratique clinique, une vigilance particulière devra être portée au risque de crises hémolytiques sévères sous pegcetacoplan, comme sous iptacopan ou danicopan, eu égard à l'expansion du clone HPN plus importante sous inhibiteur proximal que sous inhibiteur du C5. On ne peut à ce jour présumer d'un moindre risque avec le pegcetacoplan en comparaison à l'iptacopan ou à l'association danicopan/inhibiteur du C5.

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 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).

→ **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

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 compte tenu des données disponibles et en l'absence de données comparatives robustes versus le traitement de référence actuellement recommandé (inhibiteur du complément C5),

notamment d'étude de comparaison directe dans un contexte où celle-ci était réalisable. Dans ce contexte, une perte de chance avec pegcetacoplan en comparaison à un inhibiteur de C5 ne peut, à ce jour, être écartée, 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).

La Commission considère qu'ASPAVELI (pegcetacoplan) n'a également pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM, faute de données cliniques disponibles.

4.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 4.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu (traitement des patients adultes atteints d'HPN et présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois) sont limités à FABHALTA (iptacopan) et VOYDEYA (danicopan), ce dernier étant indiqué en association à l'eculizumab ou au ravulizumab.

4.3 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 est :
 - important uniquement chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur C5 pendant au moins 6 mois,
 - insuffisant dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM, notamment chez les patients présentant une anémie hémolytique et naïfs d'un traitement par inhibiteur du complément.
- ➔ Il existe actuellement des alternatives thérapeutiques médicamenteuses :
 - **en 2ème intention**, en cas de persistance d'une anémie hémolytique symptomatique après au moins 6 mois sous inhibiteur du C5 : les inhibiteurs de C3 FABHALTA (iptacopan) en monothérapie et VOYDEYA (danicopan) en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab ;
 - **en 1ère intention**, chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément : les inhibiteurs de C5 SOLIRIS (eculizumab) et ULTOMIRIS (ravulizumab).

➔ 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 chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique symptomatique persistante après un traitement par inhibiteur de C5, avec un impact supplémentaire démontré uniquement sur la morbidité (taux d'hémoglobine),
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- 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 le service médical rendu par ASPAVELI (pegcetacoplan) 1 080 mg, solution pour perfusion, est :

- **important uniquement dans « le traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois » ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable au maintien de l'inscription d'ASPAVELI (pegcetacoplan) 1 080 mg, solution pour perfusion, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre modifié et aux posologies de l'AMM ;**
- **défavorable à l'inscription d'ASPAVELI (pegcetacoplan) 1 080 mg, 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 les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

4.4 Amélioration du Service Médical Rendu

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 considère qu'ASPAVELI (pegcetacoplan) 1 080 mg, solution pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre que FABHALTA (iptacopan) et VOYDEYA (danicopan).

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

4.5 Population cible

Cette modification du périmètre de remboursement n'est pas de nature à modifier l'estimation de la population cible présentée dans l'avis initial d'inscription du 16/02/2022¹.

4.6 Demande de données

Cette modification du périmètre de remboursement n'est pas de nature à modifier les demandes de données de la CT exprimées dans son avis initial d'inscription du 16/02/2022¹.

4.7 Autres recommandations de la Commission

Cette modification du périmètre de remboursement n'est pas de nature à modifier les autres recommandations de la Commission exprimées dans son avis initial d'inscription du 16/02/2022¹.