



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 février 2022

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen Inscription : ASPAVELI 1080 mg (HPN)* (Pegcetacoplan) (CT-19617) - SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens de Monsieur David Michonneau, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Michonneau. Merci de nous rejoindre. On va étudier ASPAVELI à la fois pour le droit commun et pour l'accès précoce. On va d'abord donner la parole à notre chef de projet. Ensuite, on vous donne la parole, puis notre rapporteur interne, le Docteur Étienne Lengliné. Et pour l'accès précoce, on aura la contribution d'une association.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous allez examiner la demande d'inscription de la spécialité ASPAVELI, solution pour perfusion, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à usage des collectivités, dans l'indication du traitement de l'hémogloburie paroxystique nocturne chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins trois mois, en notant que l'AMM cible les patients anémiques au sens large et ne mentionne pas de seuil d'hémoglobine spécifique.

ASPAVELI, dont le principe actif est le pegcetacoplan, un inhibiteur du complément C3, a obtenu son AMM le 13 décembre 2021. Le laboratoire a déposé en parallèle une demande d'accès précoce dans l'indication de l'AMM qui vous sera présentée après cet examen de demande d'inscription.

La spécialité ASPAVELI s'administre en perfusion sous-cutanée deux fois par semaine, avec une possibilité d'auto-administration pour les patients formés. Actuellement, il existe deux autres traitements avec une indication dans l'HPN : SOLIRIS et ULTOMIRIS, avec des AMM légèrement différentes. SOLIRIS est indiqué en première intention chez les patients adultes ou enfants alors que ULTOMIRIS est indiquée soit comme SOLIRIS en première intention chez les patients naïfs d'inhibiteur, soit en relais de SOLIRIS pour les patients stables depuis au moins six mois sous ce traitement. À noter que ULTOMIRIS n'est pas encore disponible car il n'est pas encore inscrit au Journal Officiel.

ASPAVELI a une AMM plus large. Il s'agit du premier médicament autorisé dans l'HPN en deuxième intention, en cas de réponse incomplète à un traitement par inhibiteur de C5. Cette demande d'inscription repose essentiellement sur les données issues d'une étude de phase III randomisée ouverte et multicentrique versus eculizumab chez 80 patients adultes atteints d'HPN traités préalablement par eculizumab à doses stables depuis au moins trois mois présentant des taux d'hémoglobines < 10,5 g/dl.

Dans le cadre de ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR II dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Nous avons sollicité le Docteur David Michonneau pour ce dossier. Étienne est également membre référent pour ce dossier. Nous avons aussi reçu une contribution écrite de

l'association HPN France-Aplasia Médullaire.

Je laisse la parole au Docteur Michonneau pour la présentation des données cliniques disponibles.

M. le D^r MICHONNEAU.- Bonjour à tous. On parle d'un médicament pour le traitement de l'HPN. Un bref rappel parce que c'est important pour évaluer le mode de fonctionnement du médicament. L'HPN est une cause d'hémolyse acquise liée à une mutation du gène PIG-A dont la mutation est acquise au cours de la vie alternant l'hématopoïèse et entraînant une sensibilisation des hématies à l'hémolyse par le complément. Cette physiopathologie est particulière fait que la principale cible thérapeutique, c'est justement cette voie du complément responsable d'une hémolyse qui est à la fois intravasculaire et intratissulaire. Cette nuance est importante quand on regarde le mode de fonctionnement des différents traitements disponibles.

Pour rappel également, l'HPN est une pathologie qui touche à peu près entre 600 et 700 personnes en France et une incidence de 1/80 000 en Europe. Elle touche plutôt des sujets jeunes. C'est une pathologie grave puisque avant l'ère des inhibiteurs du complément, on avait une mortalité aux alentours de 25 % à dix ans, avec des patients qui décédaient des principales complications d'HPN, d'une part des complications thrombotiques graves, puisqu'on peut observer des thromboses artérielles ou veineuses sur des sites atypiques, parfois méésentériques, hépatiques ou cérébrales, ainsi que des patients qui avaient une altération à long terme de la fonction rénale du fait de l'hémolyse chronique et l'altération de la qualité de vie qui va avec.

Nous avons un premier traitement, l'eculizumab, qui est un inhibiteur de C5. L'eculizumab bloque la formation d'un complexe d'attaque membranaire à la surface de la cellule, donc l'hémolyse. Par les études rétrospectives ou multicentriques sorties depuis, à peu près 80 % des patients garderont une anémie sous eculizumab et 40 % des patients garderont des besoins transfusionnels occasionnels ou réguliers.

Le traitement qu'on évalue aujourd'hui, c'est un traitement fonctionnant différemment qui va cibler le complément, mais de façon plus proximale, c'est-à-dire au niveau du C3. Ce qui est important pour la compréhension de la suite, en ciblant le C3, qui est en amont d'information du complexe d'attaque membranaire, on va à la fois bloquer l'hémolyse intravasculaire des cellules, mais également l'hémolyse intratissulaire liée à la phagocytose des hématies opsonisées par cette fraction du complément. On a un mode d'action plus proximal qui va bloquer les deux composantes de l'hémolyse et pas uniquement la composante intravasculaire comme le fait l'eculizumab.

En partant de là, l'étude actuelle dont on parle, c'est l'étude PEGASUS publiée dans le New England. Elle répond à un besoin qui est le traitement de toute cette catégorie de patients qui répond de façon incomplète ou pas du tout à l'eculizumab et qui garde une anémie, avec toutes les complications qui vont avec, notamment l'altération de la qualité de vie et les besoins transfusionnels. C'est une étude incluant 80 patients. Il y a une première phase de bithérapie eculizumab/pegcetacoplan avant une période de randomisation avec 40 patients dans chaque groupe. L'objectif était de voir l'amélioration des valeurs de l'hémoglobine, qui est à la fois l'un des chiffres les plus prédictifs de la symptomatologie associée à l'HPN, de

l'asthénie, ainsi qu'un reflet de l'activité de la maladie en mettant une variable biologique qui reflète le degré d'hémolyse.

Dans cette étude comportant 80 patients, 40 dans chaque groupe, au cours de la phase de bithérapie, on voit déjà une amélioration des chiffres d'hémoglobines chez la totalité des patients et à partir de la phase de randomisation, cette amélioration des chiffres de l'hémoglobine se maintient dans le groupe pegcetacoplan et elle redescend chez les patients qui repassent en monothérapie sous eculizumab. C'était le jugement principal de cette étude qui était l'amélioration des valeurs de l'hémoglobine à la fin de cette période de randomisation et à la semaine 16 de l'étude, on a une augmentation significative du taux d'hémoglobines chez les patients sous pegcetacoplan par rapport aux patients eculizumab qui redescendent à leur valeur au moment de l'inclusion.

Nous avons ensuite une phase ouverte de l'étude qui a duré 32 semaines, au cours desquelles les patients pouvaient continuer le pegcetacoplan et ceux du groupe eculizumab repassaient dans une phase de bithérapie avant de passer en monothérapie avec l'ASPAVELI, le pegcetacoplan. Là aussi, on voit une amélioration des patients au vu des chiffres de l'hémoglobine des patients inclus au cours de cette période ouverte.

Il y avait des critères de jugement secondaire dans l'étude, notamment la proportion de patients transfusés. C'est un critère atteint et significativement plus important dans le groupe eculizumab que dans le groupe pegcetacoplan. Le taux de réticulocyte était significativement plus bas, le réticulocyte étant le reflet en direct du degré d'hémolyse, et le taux de LDH n'était pas différent. Le dernier critère, le score de qualité de vie des patients des deux groupes, n'a pas été analysé dans l'étude du fait de l'absence de non-infériorité du taux de LDH, mais il semble qu'il y ait quand même une amélioration de la qualité de vie des patients traités par pegcetacoplan.

C'est une étude bien conduite. Les critères de jugement sont appropriés. Les résultats sont positifs. C'est très impressionnant de voir l'amélioration des valeurs d'hémoglobines chez ces patients qui résistaient à des traitements bien conduits, à savoir le traitement de référence eculizumab pendant au moins trois mois.

À mon avis, il y a un seul point sur lequel il faut être vigilant par rapport à cette drogue, cela apparaît surtout dans les données supplémentaires. C'est lié au mécanisme d'action du pegcetacoplan. C'est pour cela que j'insistais au début sur son mode d'action. C'est la proportion du clone HPN des patients traités par pegcetacoplan. Comme on a un blocage très proximal de l'hémolyse, il n'y a plus d'hémolyse intravasculaire et plus d'hémolyse intravasculaire. On a un clone HPN, c'est-à-dire une proportion de cellules qui ont ce déficit de molécules protectrices vis-à-vis du complément, qui prend une proportion beaucoup plus importante dans le groupe pegcetacoplan. On peut supposer, même si la démonstration n'est pas formelle – cela a fait l'objet de deux ou trois réponses dans le New England suite à la publication du papier – que cette proportion plus importante du taux d'HPN sous traitement est peut-être impliquée dans l'apparition des crises hémolytiques sévères observées chez quelques patients de l'étude. Il n'y a pas eu de mortalité liée à ces crises hémolytiques, mais il y a eu quand même des complications graves comme des thromboses. Cela a même été discuté dans la réponse.

Il faut probablement être très vigilant chez les patients traités par pegcetacoplan. En cas d'évènement inflammatoire, on sait que chez les patients qui ont une HPN, une infection, une vaccination, un évènement inflammatoire quelconque, entraînera une suractivation du complément et potentiellement une crise hémolytique puisqu'on va dépasser les capacités de blocage de l'anticorps. Chez les patients sous pegcetacoplan, il faut être relativement vigilant puisqu'on se retrouve avec une proportion de clones HPN telle qu'on peut observer une crise hémolytique potentiellement sévère et grave par rapport à ce que l'on voyait habituellement chez les patients sous eculizumab. C'est le point où il faut être vigilant avec ce traitement, en ayant bien conscience qu'il faut surveiller ces évènements hémolytiques et qu'il faut doublement bloquer le complément chez les patients au moment de ces épisodes inflammatoires, infectieux, vaccination avec des crises hémolytiques, en faisant une bithérapie avec l'eculizumab, pour éviter justement les complications sévères qui ont pu être observées chez quelques patients.

C'est un traitement en tant que besoin médical qui répond à un besoin réel, pour tous ces patients qui ne répondent pas à l'eculizumab. Ce sont des patients qui ont une qualité de vie très altérée puisqu'ils sont transfusés parfois très régulièrement et sont donc des allers-retours à l'hôpital. Cela a un coût en termes de santé. Ce sont potentiellement des complications supplémentaires liées aux transfusions régulières. C'est une vraie altération de la qualité de vie chez ces patients. Cela semble se confirmer dans cette étude, même si le critère n'a pas été évalué du fait du design de l'étude. Il y a une amélioration de la qualité lorsqu'on améliore les chiffres de l'hémoglobine. C'est ce que nous retrouvons dans les études antérieures sur l'HPN qui avaient été faites avec les autres inhibiteurs.

Cela cible une population qui n'est pas facile à évaluer en nombre. Dans le dossier médicament qui est fourni par le laboratoire, ils estiment que 80 % des patients sont potentiellement éligibles au traitement par pegcetacoplan, en se basant sur l'étude de Debureaux dans le BMT en 2021. C'est un point discutable, même si c'est à la marge par rapport à l'efficacité du traitement parce que dans cette étude, le chiffre de 80 % vient du nombre de patients qui n'avaient pas une hémoglobine normale sous eculizumab, la norme étant définie dans l'étude de Debureaux par une valeur de 12 gr d'hémoglobine. Ici, le médicament a été évalué chez des patients qui avaient une hémoglobine < 10,5 gr. Ils n'étaient pas forcément transfusés. On a ce petit intervalle de patients entre 10,5 et 12 gr, qui font qu'on peut monter à 80 % si on se bat sur l'étude de Debureaux, mais cette population cible, si on se calque sur le critère d'inclusion de l'étude qui est de 10,5 gr d'hémoglobine, est un peu plus réduite. Si on prend une fourchette basse et qu'on se base sur les patients qui avaient besoin de transfusion, ce sont 40 % des patients HPN actuellement traités par l'eculizumab. Cela fait une fourchette basse de patients cibles aux alentours de 250 patients en France.

Je ne sais pas si vous avez des questions par rapport à cette étude ou à ce que je viens de vous présenter.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si cela ne vous ennuie pas, on va écouter Étienne Lengliné, puis on fera des questions groupées.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je vais essayer de plutôt compléter et poser quelques questions. Je ne reviens pas sur la maladie, le diagnostic, le fardeau et le traitement habituel qui ont été nettement améliorés par l'apparition d'inhibiteurs de C5, qui sont généralement

débutés quand les patients commencent avoir des besoins transfusionnels, en cas de thrombose ou de grossesse, avec une démonstration pour l'eculizumab que cela améliore non seulement l'hémolyse, mais aussi le risque de survenue de thrombose et les complications obstétricales, avec un recul depuis un moment.

À noter le risque augmenté sous inhibiteur du complément qui doit être universel sous tous les inhibiteurs de complément de survenue d'infection à germes encapsulés, c'est un problème sous ces traitements-là, ainsi que les crises hémolytiques lorsque le complément n'est pas suffisamment bloqué ou lorsqu'il y a une situation où on fabrique trop de compléments, comme une inflammation.

Je reviens sur l'étude clinique PEGASUS. Les patients inclus sont des adultes avec HbN tous sous eculizumab avec une dose stable depuis plus de trois mois et qui devaient avoir moins de 10,5 gr. C'est important parce que l'AMM précisait qu'il faut être anémique, mais elle ne donnait pas de seuil du taux d'hémoglobine. Ce sont des patients qui avaient une hémolyse pas suffisamment bien contrôlée sous l'eculizumab parce qu'ils avaient un taux de réticulocyte supérieur à la normale. Ils n'ont pas utilisé le taux de LDH pour être inclus dans l'étude. Les patients étaient randomisés de façon curieuse après une période *d'add on*. Je me suis interrogé, ainsi que l'EMO : Pourquoi la randomisation n'était pas survenue au moment de l'inclusion dans l'étude ? Est-ce qu'ils n'avaient pas pu induire un biais de sélection ?

Le traitement expérimental, l'ASPAVELI est un traitement qui se donne par voie sous-cutanée, mais c'est quand même 20 ml en sous-cutané avec une pompe et une seringue qui doit se faire sur une heure si on fait un site, 30 minutes si on fait deux sites. C'est faisable par les patients, mais c'est quand même deux à trois fois par semaine à faire une perfusion sous-cutanée de 30 minutes à une heure. En termes de gain sur le parcours de santé, en comparaison à la perfusion en HAD ou en hôpital de jour de l'eculizumab, n'est pas forcément évident. Une adaptation de la posologie était permise dans le groupe ASPAVELI. On pouvait passer de deux à trois injections par semaine, alors que dans le groupe poursuite de l'eculizumab, il n'y avait pas d'adaptation possible. Une stratification était faite au moment de la randomisation sur le besoin transfusionnel et le taux de plaquettes.

Je n'ai pas très bien compris un critère d'exclusion qu'ils ont changé deux fois en cours de protocole. Ils ont exclu les patients qui avaient un IMC < 35. Initialement, ce n'était pas prévu, puis ils ont exclu ceux qui avaient plus de 40, puis ceux qui avaient plus de 35. Je me suis demandé la raison de cette exclusion. *A priori*, il n'y a pas de relation effet/poids ou c'était faible. Je ne sais pas très bien pourquoi les personnes qui avaient des antécédents cardiaques non plus n'étaient pas incluses. Ce n'est pas très bien expliqué dans le dossier.

Il y avait une période de bithérapie, puis la randomisation intervenait. Ensuite, les patients retournaient à leur traitement par eculizumab ou recevaient le traitement expérimental. Le critère de jugement principal, c'était la variation du taux d'hémoglobine. Ils avaient pris une hypothèse de variation du taux d'hémoglobines après 16 semaines randomisées avec une différence d'un gramme et plus entre le groupe expérimental et le groupe contrôle, ce qui nécessitait d'inclure seulement 40 patients dans chaque groupe. Sachant que la mesure du taux d'hémoglobine était censurée au moment où il y avait la réalisation d'une transfusion avec des recommandations très spécifiées sur la réalisation de transfusions qui devaient être faites si l'hémoglobine était à - 7 gr sans symptômes ou - 9 gr avec des symptômes.

Les critères de jugement secondaire, c'était l'absence de transfusion à la semaine 16, la variation du taux de réticulocyte, la variation du taux de LDH et le score de qualité de vie, avec une analyse prévue sur une hypothèse de non-infériorité avant de tester la supériorité. Malheureusement, l'absence de démonstration de la non-infériorité sur la différence de taux de LDH a empêché l'analyse de la supériorité.

80 patients inclus, 41 dans le groupe expérimental, 39 dans le groupe contrôle. 77 patients ont terminé leur période randomisée de 16 semaines parce que 3 patients du groupe expérimental ont arrêté le traitement pendant la période randomisée. Ils étaient tous dans le groupe expérimental et ils ont tous arrêté en raison de la survenue d'une hémolyse qui n'est pas bien décrite. Elle était suffisamment sévère du fait du blocage complet du complément. Il y avait une inquiétude sur la survenue éventuelle de crise hémolytique sévère chez ces patients.

Ils avaient 50 ans en moyenne, dix ans d'évolution de leur HPN, dont cinq ans sous eculizumab. Quasiment un tiers avait un antécédent de thrombose. 70 % des patients recevaient une dose de 900 mg d'eculizumab toutes les deux semaines, ce qui m'a fait poser la question de savoir s'il n'y avait pas des patients qui auraient pu justifier d'une augmentation de posologie recommandée dans le PNDS pour les patients qui ne sont pas complètement bloqués à la posologie de l'AMM sous eculizumab, notamment pour un CH50 supérieur à 10 %. Est-ce que dedans, il n'y avait pas des patients qui auraient pu bénéficier d'une augmentation de posologie ? Ce n'est pas bien décrit.

Dans cette population d'inclusion, 45 % des malades avaient reçu moins de quatre transfusions l'année précédente et 25 % n'étaient pas du tout transfusés, ce qui se suggère une certaine hétérogénéité dans la population d'inclusion, avec une résistance à l'eculizumab variable en fonction des gens parce que ce n'est pas pareil de ne pas avoir de besoin de transfusionnel sous eculizumab et d'en avoir.

L'étude est positive sur le critère de jugement principal avec une hémoglobine de base à 8,7 gr sans différence entre les deux groupes et une augmentation du taux d'hémoglobines mesuré de plus 4 gr en faveur du groupe expérimental, sachant que dans le groupe contrôle, 33 sur les 39, à un moment ou à un autre de la période randomisée, avaient une transfusion versus 5 sur 41 dans le groupe expérimental.

À noter que deux patients du groupe eculizumab avaient reçu des transfusions en dehors des critères pré-spécifiés et un patient n'a pas été transfusé alors qu'il avait les critères pré-spécifiés, ce qui a été jugé comme une violation du protocole.

Sur les critères de jugement secondaires, nous en avons discuté.

Sur la tolérance, il y a ce point d'interrogation sur le risque de survenue de crise hémolytique grave, à mettre en balance avec la faible durée de suivi du traitement de la phase randomisée, avec un traitement qu'il est nécessaire d'administrer vraisemblablement à vie. On se demande combien de patients resteront sous ce traitement au long cours.

En conclusion, c'est une pathologie rare, grave et invalidante. Le besoin médical est

partiellement couvert par les inhibiteurs de C5. Malgré cela, une proportion de patients continue d'avoir une hémolyse responsable d'une anémie chronique et éventuellement des besoins transfusionnels. On peut considérer qu'il n'y a pas de traitement approprié pour les patients qui gardent une anémie symptomatique sous eculizumab, en dehors des soins de supports qui ne sont généralement pas considérés comme des traitements appropriés dans notre doctrine.

Le traitement proposé est efficace pour améliorer le taux d'hémoglobine et le niveau d'hémolyse en comparaison à la poursuite de l'eculizumab, même si on peut s'interroger sur une population d'inclusion assez hétérogène au regard de la résistance à l'eculizumab puisque certains avaient une anémie modérée et n'étaient pas transfusés et pour laquelle il n'y avait pas d'adaptation posologique de l'eculizumab. Certains parmi eux auraient pu en bénéficier.

L'administration se fait à domicile, mais il y a un petit sujet sur la façon d'administrer le traitement.

L'étude est de petite taille avec une randomisation qui survient tardivement dans la séquence de traitement et une durée de suivi relativement courte.

L'AMM est beaucoup plus large que les critères d'inclusion dans l'étude. Je me suis demandé s'il ne fallait pas réduire le périmètre de remboursement au moins aux critères d'entrée dans l'étude, c'est d'avoir une anémie inférieure à 105 gr, voire uniquement les patients dépendants des transfusions, même si dans l'étude, les patients non dépendants des transfusions avaient une amélioration de leur taux d'hémoglobine, et pas uniquement ceux dépendants des transfusions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci à tous les deux. Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Je sais que c'est une pathologie rare apparemment. D'autre part, vous avez insisté sur le fait que la durée de suivi était seulement de 16 semaines. Je suis quand même étonné parce que dans la publication du New England, on voit très bien une différence entre les deux groupes en termes d'hémoglobine, entre 10 ou 11 et 8, mais il n'y a aucune thrombose, aucun décès. On juge sur un critère biologique.

M. le D^r MICHONNEAU.- Tout à fait. C'est relativement attendu qu'il n'y ait pas de thrombose parce que ces patients sont déjà traités par un inhibiteur de C5, l'eculizumab, qui a déjà démontré qu'il prévenait les thromboses. On est sur ce critère-là. On n'est pas sur un critère qui pose problème en pratique clinique sous eculizumab. Les patients sont traités par SOLIRIS actuellement ne font généralement pas d'évènements thrombotiques. Ce qui définit l'échec du SOLIRIS tel que c'est repris dans cette étude, c'est le fait d'avoir un blocage incomplet de l'hémolyse, donc d'être plutôt sur le deuxième type de complication qui est cette anémie chronique, avec tout le retentissement qu'on en attend les besoins transfusionnels répétés de ces patients. Effectivement, il n'y a aucune thrombose, ce qui est déjà assez rassurant. Cet effet persiste sous ASPAVELI. L'échec actuellement, c'est sur cette correction complète de l'anémie et sur l'indépendance transfusionnelle.

M. le P^r MERCIER.- J'ai cru comprendre que lorsqu'on commençait un traitement par bloquer la voie de C3, on avait éventuellement des risques de rebond à l'arrêt du traitement. C'est

vrai ?

M. le D^r MICHONNEAU.- C'est vrai pour tous les inhibiteurs du complément. Le fait d'arrêter le traitement entraîne une reprise immédiate de l'hémolyse et souvent un risque de thrombose accru. C'est valable pour tous les inhibiteurs du complément. Comme l'a très bien dit Étienne, ce sont des traitements qui, pour le moment, sont des traitements à vie. On ne peut pas considérer l'arrêt. D'ailleurs, c'est encore plus important avec l'ASPAVELI parce qu'il y a cette extension du clone HPN liée au blocage du C3, qui fait que chez des patients qui au départ ont un clone qui représente un pourcentage donné de la totalité de leurs globules rouges, à l'arrêt du SOLIRIS, ils auront un clone relativement stable qui n'est qu'une partie des globules rouges. Le risque d'hémolyse se fait sur cette composante-là, qui est déficiente pour le CD-55, alors que les patients qui ont reçu l'ASPAVELI auront une extension de ce clone. Effectivement, le risque d'hémolyse est encore plus important chez les patients qui auront été traités par ASPAVELI puisque plus de 90 % des cellules sous traitement se retrouveront déficitaires pour ce clone, puisqu'il n'y a plus du tout de destruction du clone HPN du fait blocage complet de l'hémolyse.

M. le P^r MERCIER.- Donc le bénéfice-risque ne me paraît pas totalement évident pour le béotien que je suis.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je peux rebondir sur l'amélioration de l'anémie et l'indépendance transfusionnelle qui survient dans le groupe traité. C'est certes un critère biologique. Néanmoins, dans l'HPN, mais aussi plus largement, des données suggèrent que le niveau d'anémie est assez bien lié à la qualité de vie des patients. Vivre avec 5g d'hémolyse est beaucoup plus fatigant que vivre avec 12 gr.

M. le D^r MICHONNEAU.- L'altération de la qualité de vie est vraiment significative. Si vous discutez avec l'association de patients tout à l'heure, c'est probablement quelque chose qui va ressortir. Il y a une vraie fatigue chronique qui, à mon avis, est liée à la fois à l'anémie, mais également à l'inflammation chronique induite par l'hémolyse et au relargage permanent des molécules en nombre dans les globules rouges. C'est aussi un inconfort au quotidien puisque ce sont des patients hospitalisés régulièrement pour des transfusions. Ils ont donc une altération de la qualité de vie puisque cela va impacter leur vie personnelle, leur vie sociale, leur vie professionnelle. Cela a un coût également non négligeable et cela expose les patients à tous les risques associés aux transfusions, alors qu'ils sont réduits par toutes les précautions. Une transfusion, ce n'est jamais anodin chez un patient et à long terme, cela induit également une hémochromatose secondaire, c'est-à-dire une surcharge en fer qui peut avoir des conséquences hépatiques ou cardiaques qui ne sont pas négligeables non plus. La transfusion est un soin de support qui n'est pas anodin, que ce soit en termes de coûts et de complications. Je rajoute à cela, l'altération de la qualité de vie des patients anémiés.

Je suis d'accord avec Étienne. C'est ce que j'essayais de mettre en avant quand je parlais de l'étude de Debureaux sur la définition de l'AMM pour ce traitement, les critères d'inclusion de l'étude et à quel moment il faut traiter les patients. Si on se base sur l'estimation du laboratoire qui est de dire que 80 % des patients sont en échec d'eculizumab, ce sont des données qui reposent sur des valeurs anormales de l'hémoglobine. La norme de l'hémoglobine, c'est 12 gr chez la femme, 13 gr chez l'homme. Cela veut dire que si on se base uniquement sur ce critère,

théoriquement, en dessous de 13 gr, on pourrait traiter un patient par ASPAVELI. Est-ce que c'est pertinent cliniquement ? Je ne suis pas certain. C'est d'ailleurs pour cela qu'on a mis tout de suite des patients à 10,5 gr qui est un seuil significatif parce que vous pouvez être symptomatique à 10,5 gr et être transfusé s'il y a d'autres pathologies. Dans cet intervalle de 10,5 gr et de 12, 13 gr, en considérant les hommes et les femmes, je ne pense pas que le bénéfice soit démontré par l'étude, clairement pas. Est-ce que c'est pertinent ou pas ? Je ne sais pas non plus parce que ce sont des patients qui peuvent être très peu symptomatiques et qui ne sont pas transfusés

Il y a certainement un vrai bénéfice en dessous de 10,5 gr parce que c'est un seuil auquel il y a un impact clinique sur le ressenti pour le patient et surtout un risque transfusion. Au-dessus de 10,5 gr, c'est plus discutable.

M. le Pr MERCIER.- Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA.- Merci beaucoup pour ces différentes analyses. Très justement, les documents ont pointé le risque lié à l'absence de (inaudible son 12 - 00 :02 :02) par rapport au biais de suivi différentiel, pensez-vous que des stratégies efficaces auraient pu être conduites dans le bras contrôle qui aurait pu conduire à une surestimation du bras expérimental ? C'est ma première question.

La deuxième question : Est-ce que le bureau ou vous-même, vous avez considéré qu'un plan de gestion de risques sur le long terme serait nécessaire pour cette molécule nouvelle.

M. le Dr MICHONNEAU.- Pour répondre à la première partie de votre première question, il y avait effectivement des patients inclus initialement avec différentes doses d'eculizumab, 900, 1 200 gr, et deux ou trois patients qui avaient jusqu'à 1 500 mg. Il n'y avait pas de changement d'adaptation de dose pour les patients qui débutaient l'étude à 900 gr. Classiquement, chez un patient résistant à l'eculizumab, c'est une stratégie que nous avons jusqu'à maintenant, on pouvait passer à un palier de dose supérieur qui était de 1 200 mg. Si cela avait été possible dans l'étude, peut-être que cela aurait rattrapé quelques patients du groupe eculizumab qui sont restés à 900 mg pendant la période de suivi et qui auraient peut-être pu bénéficier d'une augmentation à 1 200 mg. Malheureusement, on n'a pas la réponse puisque dans le schéma de l'étude, ce n'est pas possible d'augmenter la dose d'eculizumab.

M. le Pr LEGA.- On est d'accord que la stratégie, c'est l'eculizumab ou l'optimisation de l'eculizumab, donc ils n'ont pas pu être exposés à des thérapies de recours.

M. le Dr LENGLINÉ.- Non. Sachant que l'augmentation de dose marche chez les patients qui ne sont pas complètement bloqués sur le complément. Cela n'a pas d'effet sur l'hémolyse extravasculaire liée au dépôt de C3. Ce n'est pas non plus efficace chez tout le monde.

M. le Dr MICHONNEAU.- C'est probablement un bénéfice marginal qui concernera les patients qui ont des taux subnormaux d'hémoglobine.

M. le Pr LEGA.- Pour le suivi des effets indésirables à long terme et la tolérance, vous pensez qu'il est nécessaire de constituer un registre.

M. le Dr MICHONNEAU.- Cela me paraît important parce que c'est un point d'alerte qui ressort

de cette étude. À mon avis, ce serait certainement un point important parce qu'il n'y a pas de stratégie bien définie actuellement sur la façon dont il faut gérer les situations à risque chez les patients sous pegcetacoplan. Est-ce qu'il faut augmenter la dose ou est-ce qu'il faut transitoirement faire une bithérapie avec l'eculizumab pour augmenter le blocage du complément et éviter des crises hémolytiques ? Cela mérite d'être documenté et de voir l'incidence réelle de ces crises hémolytiques graves sous traitement. Elles sont rares. Il y a trois sorties de protocoles et quatre événements identifiés dans le groupe expérimental, mais c'est un groupe expérimental qui comportait 40 patients. Ce n'est pas quelque chose de totalement anecdotique. Cela mérite d'être noté. C'est pour cela qu'il y a eu des lettres dans le *New England* suite à la publication de l'article, dont une pointant cet événement-là.

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

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Je voudrais revenir sur deux points qui ont été évoqués, en particulier le fait que les patients sous eculizumab étaient à dose stable depuis plusieurs semaines. Malgré cela, ils restaient anémiques, mais on ne sait pas quel était le CH50. Est-ce qu'ils étaient suffisamment bloqués ? Est-ce qu'on a des chiffres de CH50 pour dire que le traitement n'était pas suffisant ? C'est le premier point.

Le deuxième point qui a aussi été évoqué, c'est sur les accidents d'hémolyse sous traitement, les crises hémolytiques. C'est sûr que dans le supplément du *New England*, on voit que les quatre patients dans le groupe traité ont des augmentations de LDH très significative, mais dans le groupe eculizumab, où ils disent qu'il y a plus de patients qui ont des crises hémolytiques, les chiffres de LDH sont pratiquement les mêmes que base line et les diminutions de taux d'hémoglobine ne sont pas forcément très significatives. On est assez surpris. D'ailleurs, cela a fait l'objet de questions dans le *New England* et les réponses des auteurs n'étaient pas, à mon avis, très convaincantes. Je voudrais avoir vos avis là-dessus.

M. le D^r MICHONNEAU.- Sur le blocage du complément, vous avez raison, il ne me semble pas que ce soit documenté, en tout cas écrit dans l'article. C'est quelque chose qui n'est pas forcément fait systématiquement en pratique clinique, même si nous avons tendance à le faire plutôt pour le documenter, mais ce n'est pas quelque chose de décisionnel. Plus que cette valeur biologique du complément qui peut être très vague d'une personne à l'autre, ce qui va vraiment compter, c'est ce qui se passe en termes d'hémoglobine : est-ce que le patient est transfusé ou non, est-ce qu'il a une anémie ou non.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- S'il a une anémie, à ce moment-là, on peut augmenter les doses d'eculizumab.

M. le D^r MICHONNEAU.- Tout à fait. Ce n'est pas sur les chiffres du CH50 qu'on va adapter le traitement. C'est plutôt sur les chiffres d'hémoglobines. Ces valeurs ont peut-être été documentées dans l'étude, mais elles ne sont pas publiées. Il y aura peut-être d'autres études plus biologiques sur ces cohortes de patients, mais à ma connaissance, on n'a pas les valeurs du CH50 au cours du temps chez ces patients-là. Le critère de l'hémoglobine reste pertinent puisque c'est le critère clinique qui va déclencher éventuellement la transfusion, mais, vous avez raison, on peut être amené à adapter la dose d'eculizumab sur la base de ce chiffre-là.

La deuxième question sur les événements hémolytiques du deuxième groupe du groupe

eculizumab. Je suis tout à fait d'accord avec vous. Quand on regarde la table des données supplémentaires dans le New England, en termes de LDH, ce n'est pas majeur. En termes d'anémie, pour certains, on a une anémie significative en termes de chiffres d'hémoglobine, mais pas forcément pour tous. Si je me souviens bien, il y avait deux types de prélèvements. Des prélèvements centralisés par un laboratoire centralisé, qui sont, je pense, les chiffres rapportés dans le papier. D'autre part, il y avait l'événement hémolytique tel que défini par le clinicien en charge du patient. C'est sur la base de cette définition que les événements ont été rapportés. Ce sont les cliniciens en charge des patients de l'étude qui jugeaient que le patient avait eu un événement hémolytique significatif, ce qu'on n'a pas dans le papier parce qu'on n'a pas ces valeurs biologiques. Tous les événements ayant déclenché la déclaration d'événements indésirables ont été rapportés. C'est comme cela qu'ils expliquent la dissociation apparente entre le fait que dans le groupe eculizumab, on rapporte des événements étiquetés crises hémolytiques, non sévères pour la plupart dans l'eculizumab, et le fait que biologiquement, cela ne transparait pas sur les valeurs rapportées dans le tableau.

Je suis tout à fait d'accord que c'est un point sur lequel on peut se questionner. D'ailleurs, cela a fait l'objet d'une des trois réponses dans le New England. Je crois qu'il y en avait une justement sur la définition de ce qu'était une crise hémolytique et sur la discordance apparente, entre la sévérité des événements hémolytiques dans le groupe pegcetacoplan. Dans le groupe eculizumab, sur les valeurs de LDH, la différence est très nette. Des patients ont des taux très élevés pour le groupe expérimental et des taux de LDH dans la norme très légèrement augmenté dans le groupe eculizumab.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Une question de Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Comme David Michonneau l'a dit, ce qui m'a frappé, c'est qu'en quatre semaines, 20 % des malades ont été très inclus dans la phase *d'add on*, mais ils n'ont pas été randomisés. Je n'ai pas trouvé d'information dans l'article pour expliquer pourquoi ils n'avaient pas été randomisés. C'est énorme, 20 %.

M. le Dr MICHONNEAU.- Je suis d'accord. Je n'ai pas l'information non plus. Je ne sais pas ce qui explique cette discordance.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- Je n'ai pas compris pourquoi ils n'avaient pas été randomisés après le screening.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Je n'ai pas vu de calcul d'effectif, donc je me suis demandé. Ils en ont inclus 100, retenus 80. Ce n'était pas marqué dans l'article non plus.

M. le Dr MICHONNEAU.- Je suis d'accord. On ne sait pas ce qui a pu se passer dans les quatre semaines qui peut expliquer que certains patients inclus n'aient pas été (son 12 -00 :11 :16).

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Les critères d'inclusion ont été définis au moment de la randomisation ou au moment de la DIN.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- Il y avait une période de screening avant la période *d'add on*.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- C'est cela qui m'a le plus gêné, 20 % de gens qui

disparaissent sans que l'on sache pourquoi.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'avais une mini-question qui sort du sujet et qui rejoint la question de Patrick Niaudet. Indépendamment d'ASPAVELI, est-ce qu'il y a eu des études de dose avec eculizumab ?

M. le D^r MICHONNEAU.- Pas dans le cadre de l'essai randomisé. Il y a des études qui ont rapporté le bénéfice d'une augmentation de la dose à 1 200. Je ne crois pas qu'il y ait une étude ayant montré un bénéfice au-delà de 1 200. Je ne crois pas que cela a été étudié.

En cas d'événement inflammatoire qui expose à un risque de crise hémolytique, on ne parle pas de l'étude, mais de la prise en charge au quotidien des patients, typiquement une infection, une vaccination ou une grossesse, les doses seront augmentées parce que dans ces situations-là, on a quasiment systématiquement un dépassement des capacités de blocage de l'eculizumab qui fait qu'on est obligé d'augmenter soit la fréquence d'injection, soit la dose pour pouvoir dépasser cet événement cette période à risque d'hémolyse. On anticipe l'injection suivante par une nouvelle injection pour couvrir un événement inflammatoire. Typiquement, les inflexions virales en ce moment, c'est hyper fréquent. C'est quelque chose qui est fait très régulièrement en pratique clinique. Ce sont des situations à risque sous pegcetacoplan puisqu'on ne sait pas comment les gérer.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Encore une fois, le problème des patients qui restent anémiques sous eculizumab, dans la majorité des cas, n'est pas un problème de blocage terminal. Le problème, c'est qu'ils ont du C3 dans leurs globules rouges et les globules rouges sont opsonisés. Le problème n'est pas réglé dans la majorité des cas par une augmentation de dose aussi forte.

M. le D^r MICHONNEAU.- Ce sont deux mécanismes d'hémolyse. L'hémolyse par le C3 entraîne une destruction intravasculaire de l'hématie. Même si on bloque totalement le C5, il reste cette opsonisation, cette couverture des hématies par le C3 qui fait qu'ils seront phagocytés et détruits dans les macrophages. On aura beau les inonder d'eculizumab, du fait de ce mode d'action, cela ne changerait pas cette composante l'hémolytique qui persiste au eculizumab et qui est plus ou moins important d'un patient à l'autre.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Mais on n'est pas certain que tous les patients rentrés dans l'étude et qui ont été randomisés correspondaient à ce mécanisme.

M. le D^r MICHONNEAU.- Tout sont sous mécanisme, c'est propre à la physiopathologie de la maladie. Cela expliquait pourquoi ils étaient alignés ?

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Oui, absolument.

M. le D^r MICHONNEAU.- Le critère d'inclusion était l'anémie, indépendamment du fait que cette anomalie résultait uniquement d'une hémolyse liée au C3 ou d'un blocage accompli du C5.

M. le P^r COCHAT, Président.- De manière formelle, on va vous demander de nous laisser un petit moment pour voter sur le droit commun, puis on vous redemandera un petit topo pour discuter de l'accès précoce avec les différentes questions posées, mais certainement sans

reprendre tout ce que vous avez déjà dit. On vous recontacte.

M. le D^r MICHONNEAU.- Merci beaucoup. À tout de suite.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour le droit commun, le bureau proposait une restriction du périmètre de remboursement sur la base des critères de l'étude, notamment avec cette histoire du taux d'hémoglobines dont Étienne a bien parlé, à 10,5. Dans ce cadre-là, on proposait un SMR important et une ASMR III et un ASMRI en miroir pour les taux d'hémoglobines supérieurs à 10,5.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Et pour l'ISP ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Ils le demandent ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a un ISP revendiqué.

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'a pas donné de commentaire sur l'ISP. On souhaitait que la prescription soit limitée par les centres de référence.

M^{me} KELLEY, pour la SEM.- Pour l'ISP, je peux vous rappeler la doctrine. On est sur un besoin partiellement couvert, Étienne ?

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

M^{me} KELLEY, pour la SEM.- On est sur une prévalence faible, donc il faut un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et l'amélioration importante dans le parcours de santé ou de vie.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- On ne l'a pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pourquoi on ne l'a pas ? Si on leur corrige l'hémolyse, ils sont quand même mieux.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Le parcours de santé n'est pas amélioré de manière évidente, d'après ce que disait Étienne tout à l'heure, sur la sous-cutanée, les 20 ml, etc.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Et la mortalité non plus.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est morbi-mortalité. OK pour le parcours de vie, donc *a priori* plus d'ISP.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- L'ASMR est importante ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On proposait une ASMR III.

Un intervenant.- Pourquoi ? Il n'y a pas de bénéfice en mortalité.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne peut pas trop parler de mortalité parce qu'il n'y a pas vraiment de mortalité. C'est surtout une morbidité liée au nombre de transfusions. On a une diminution quand même très significative du nombre de transfusions et supérieur à ce que

pourrait offrir n'importe quel autre traitement, y compris une autre utilisation de l'eculizumab. Cela me paraissait justifié de répondre avec une ASMR III.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Le bénéfice est assez important. Quasiment plus de 4 gr d'hémoglobines par rapport aux produits qui améliorent l'anémie dans d'autres contextes. Cela peut se discuter. Le niveau III ou le niveau IV peuvent se discuter.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le niveau III me semble tout à fait acceptable, sans concurrent direct.

Un intervenant.- Tu parlais de concurrent direct. Il y a le SOLIRIS quand même, qui était le produit de comparaison.

M. le P^r COCHAT, Président.- Mais pas dans cette indication puisqu'on en sort de l'activité du SOLIRIS.

Un intervenant.- Ce sont des patients sous SOLIRIS et qui, malgré le traitement, restent anémique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Exactement.

Un intervenant.- Est-ce qu'on pourrait rajouter qu'il faut contrôler qu'il est bien bloqué ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- On peut le mettre dans la stratégie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est ce que c'est dans le RCP ? Je n'ai pas regardé.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je ne pense pas. La décision de mise sous SOLIRIS, vu les implications sur pratiquement toute la durée de la vie, est généralement validée par le centre de référence maladies rares HPN France Aplasie-Médullaire. On peut également recommander que la mise éventuelle sous ASPAVELI soit discutée de la même façon.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Claude, je relis l'indication dont on parle. C'est le traitement de l'hémoglobine paroxystique nocturne chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins trois mois.

M. le P^r NIQUET, pour la HAS.- Je faisais allusion à l'étude.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Il faut restreindre aux patients qui ont moins de 10,5 gr.

M. le P^r COCHAT, Président.- Donc de faire à miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci. Dans le périmètre restreint :

- Concernant l'ISP, nous avons 20 voix pour une absence d'ISP, une abstention.
- Concernant le SMR, nous avons 20 voix pour un SMR important, une abstention.
- Concernant l'ASMR, nous avons 8 voix pour une ASMR IV, 12 voix pour une ASMR III et une abstention.

- Concernant le SMR miroir, nous avons 20 voix pour un SMR insuffisant et une abstention.

Dans le périmètre restreint, c'est une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR III.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

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