



**HAL**  
open science

## Le développement de pegcétacoplan dans l'hémoglobininurie paroxystique nocturne

Oriane Marine, Inès, Héloïse Courbier

► **To cite this version:**

Oriane Marine, Inès, Héloïse Courbier. Le développement de pegcétacoplan dans l'hémoglobininurie paroxystique nocturne. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03557474

**HAL Id: dumas-03557474**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03557474v1>**

Submitted on 4 Feb 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2022

Thèse n°4

**THESE POUR L'OBTENTION  
DU DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par COURBIER, Oriane, Marine, Inès, Héloïse

Née le 22 Juillet 1994 à Paris

Le 4 Octobre 2021

**LE DEVELOPPEMENT DE PEGCETACOPLAN  
DANS  
L'HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE**

Sous la direction du Dr C. PULON

Mme Marine AULOIS-GRIOT, Professeur  
Mme Céline PULON, Docteur en pharmacie  
M. Louis TERRIOU, Docteur en médecine

Président  
Membre du jury  
Membre du jury



## Remerciements

I would like to address a special thanks to David Edward Rose, ultra-rare disease patient speaker with Occipital Horn Syndrome who shared rare disease patients' vision, daily life, struggles and hopes during a spotlight session organised by Alira Health.

Merci à mes parents qui ont toujours été là près de moi. Merci du fond du cœur de nous avoir offert le meilleur cadre de vie possible. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenue et supportée, sans limite. Un soutien irremplaçable que la distance n'a fait que renforcer. Je vous aime.

Merci à mon frère, Aymeric. Tu m'as toujours protégée et je suis fière d'être ta petite sœur.

Merci à mon papy d'avoir été employé comme chef cuisiner durant ce dernier mois d'écriture de ma thèse. Un gros bisou à Élisabeth et mes cousins. Une pensée à ma Mamie K qui est dans mon cœur. De gros bisous pour toute la famille !

Merci Mahe, ça va bientôt faire 10 ans que tu me soutiens et que tu me connais mieux que personne. Merci pour cette amitié en or !

Merci à Axelle, Maïra et Marianne, nos soirées du vendredi, nos voyages. Compliqué de tout résumer en quelques lignes... c'était tellement bien de vous revoir !

Merci à ceux qui ont toujours été là depuis la 1<sup>ère</sup> année (et après, coucou Arthur), Antho, Coralie, Francis et Julie. Vous m'avez permis de réussir cette fameuse PACES et de fêter tout ça durant les années qui ont suivies. Vous êtes des amis pour la vie.

Merci à mes amis de pharma Caroline, David, Gigi, Julie, Kelvin, Heval, Pauline, Sophie et Wendy. Vous avez fait mes études de pharma et tous ces fabuleux souvenirs de l'université qui vont avec. Je suis tellement fière d'avoir des amis comme vous, vous êtes un pilier pour moi et j'espère que vous le savez.

Thanks to Kiara, Sarah and Tess, one year in SF that wouldn't have been the same without you. Love you girls, stay like you are because you are the best !

Merci Asmus, mon binôme du master et celle avec qui j'ai débuté ce travail.



**A ma Présidente de Thèse,**

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT  
Professeur de Droit et Economie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux  
Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université.

Je vous remercie de l'honneur de présider cette thèse. Merci pour l'attention et le temps que vous y avez consacré. Soyez convaincu de mon respect et ma profonde reconnaissance.

**A mes juges,**

Madame le Docteur Céline PULON, directrice de thèse et membre du jury  
Enseignant contractuel  
Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutiques de l'Université de Bordeaux  
Docteur en Pharmacie

Je tiens tout à bord à remercier grandement ma directrice de thèse. Merci de l'intérêt et du temps que vous m'avez accordé en acceptant de diriger cette thèse. Merci pour votre patience, votre disponibilité et votre réactivité.

Monsieur le Docteur Louis Terriou, membre du jury  
Docteur en médecine  
Médecin interne en hématologie au CHRU de Lille

Mes remerciements s'adressent également au Docteur Louis Terriou, qui a accepté d'être membre de mon jury ainsi que la gentillesse de m'expliquer l'aspect pratique de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne me permettant d'affiner ma thèse. Merci beaucoup pour votre disponibilité.

*« Aucune maladie n'est trop rare pour ne pas mériter attention »*

*Orphanet*

# Table des matières

<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>12</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>13</b>
<b>TABLE DES ANNEXES</b> .....	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>I. L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE</b> .....	<b>16</b>
A. GENERALITES DES MALADIES RARES .....	16
B. HISTORIQUE .....	17
C. LA MALADIE .....	18
1. <i>Physiopathologie</i> .....	18
2. <i>Étiologie</i> .....	21
3. <i>Évolution</i> .....	22
D. ÉPIDÉMIOLOGIE ET COUT DE LA MALADIE .....	23
E. CLINIQUE .....	23
1. <i>L'hémoglobinurie paroxystique nocturne classique ou « dite pure »</i> .....	23
2. <i>L'hémoglobinurie paroxystique nocturne associée à un dysfonctionnement de la moelle osseuse</i> ..	25
3. <i>L'hémoglobinurie paroxystique nocturne sous clinique</i> .....	25
F. DIAGNOSTIC .....	25
G. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ACTUELLE .....	29
1. <i>Prise en charge générale</i> .....	30
2. <i>Prise en charge des femmes enceintes</i> .....	31
3. <i>Situations d'urgence</i> .....	32
H. MÉDICAMENTS SUR LE MARCHÉ ET EN COURS DE DÉVELOPPEMENT .....	33
1. <i>Médicaments sur le marché</i> .....	33
a) Éculizumab (Soliris®) .....	33
b) Ravulizumab (Ultomiris®) .....	34
2. <i>Médicaments en développement</i> .....	35
a) Inhibiteur du facteur D : Danicopan (ALXN2040, ACH-4471) et BCX9930 .....	36
b) Inhibiteur du facteur B : LNP023 .....	36
c) Analogue de la compstatine : AMY-101 .....	37
I. RÔLE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET DES PATIENTS .....	38
J. UN BESOIN CLINIQUE NON SATISFAIT .....	39
<b>II. LE DÉVELOPPEMENT DE PEGCÉTACOPLAN</b> .....	<b>41</b>
A. DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT DANS UNE MALADIE RARE .....	41
B. MÉCANISME D'ACTION ET DE FORMULATION .....	42
C. DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE .....	44
D. DÉVELOPPEMENT CLINIQUE .....	48
1. <i>Études de phase I</i> .....	49
a) Étude 101 .....	49
b) PADDOCK .....	49
c) PHAROAH .....	51
2. <i>Étude de phase II : PALOMINO</i> .....	52
3. <i>Études de phase III</i> .....	52
a) PEGASUS .....	52
b) PRINCE .....	54
E. DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE .....	55
1. <i>Information générale</i> .....	55
2. <i>Fabrication</i> .....	56
3. <i>Contrôle de la substance, des excipients et du produit fini</i> .....	56
4. <i>Conditionnement</i> .....	57
5. <i>Stabilité</i> .....	58
6. <i>Le dispositif médical : Enable EnFuse®</i> .....	58
F. GESTION DES RISQUES DU MÉDICAMENT .....	60
1. <i>Les mesures de routine</i> .....	61

2.	<i>Les mesures de minimisation additionnelles</i> .....	61
G.	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT .....	63
H.	INCITATIONS ET PROCEDURES D'ÉVALUATION EN EUROPE ET AUX ÉTATS-UNIS .....	65
1.	<i>La désignation d'un médicament orphelin</i> .....	66
2.	<i>La Désignation « Fast-Track »</i> .....	68
3.	<i>La « Priority Review »</i> .....	69
I.	ENJEUX DE LA MISE SUR LE MARCHÉ DE PEGCETACOPLAN .....	70
1.	<i>Le parcours réglementaire de pegcétacoplan</i> .....	70
2.	<i>Enregistrement d'un produit combiné : Pegcétacoplan et pompe Enable enFuse®</i> .....	71
3.	<i>Avantages – Inconvénients du produit</i> .....	72
4.	<i>Accès au marché</i> .....	73
J.	FIXATION DU PRIX ET REMBOURSEMENT.....	74
K.	PERSPECTIVES DE LA REGLEMENTATION DANS LES MALADIES RARES .....	75
1.	<i>Perspectives aux USA</i> .....	75
2.	<i>Programme en Europe</i> .....	76
3.	<i>Évaluation du règlement (CE) n°141/2000 concernant les médicaments orphelins</i> .....	77
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>78</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>80</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>94</b>

## Table des abréviations

Ac	: Anticorps
Ac-Ag	: Complexe antigène-anticorps
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANDA	: Abbreviated New Drug Application
ASMR	: Amélioration du service médical rendu
ATC	: Anatomie Thérapeutique Chimique
BLA	: Biologic License Application
CAVOMP	: Clinical Added Value of Orphan Medicinal Products
CBER	: Center for Biologics Evaluation
CDER	: Center for Drug Evaluation and Research
CDRH	: Center for Devices and Radiological Health
CEPS	: Comité économique des produits de santé
COMP	: Committee for Orphan Medicinal Products
CPNHN	: Réseau canadien dans l'HPN
CRM	: Commission de remboursement des médicaments
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
CTD	: Common Technical Document
DAF	: Decay Accelerating Factor
DCI	: Dénomination commune internationale
EDTA	: Acide éthylènediaminetétraacétique
EIG	: Évènement indésirable grave
EMA	: Agence européenne des médicaments
FACIT-f	: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue
FB	: Facteur du complément B
FD	: Facteur du complément D
FDA	: Food and Drug Administration
FTD	: Fast Track Designation
GPI	: Ancre glycosyl phosphatidylinositol
GR	: Globule rouge
HAS	: Haute Autorité de Santé
Hb	: Hémoglobine
HGMA2	: High Mobility Group A2
HPF	: Hémoglobinurie Paroxystique à frigore
ICCS/ESCCA	: Société internationale de cytométrie clinique et la société européenne d'analyse cellulaire clinique
ICH	: Conseil international pour l'harmonisation
INAMI	: Institut national d'assurance maladie-invalidité
IPIG	: International PNH Interest Group
ISO	: International Organization for Standardization
IV	: Intraveineuse
LDH	: Lactate deshydrogénase
LT	: Lymphocyte T
MAC	: Complexe d'attaque membranaire
MAD	: Doses multiples ascendantes
MASP	: MBP Associated Serine Protease
MBP	: Mannose Binding Protein
MIRL	: Membrane inhibitor of reactive lysis
NDA	: New Drug Application
NK	: Lymphocyte Natural Killer
OCDE	: Organisation de coopération et de développement économiques

OMS : Organisation mondiale de la santé  
OOPD : Office of Orphan Products Development  
PD : Pharmacodynamique  
PDUFA : Prescription Drug User Fee Act  
PEG : Polyéthylène glycol  
PFDD : Patient-Focused Drug Development  
PGR : Plan de gestion des risques  
PIGA : Phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyltransferase sous unité A  
PIP : Plan d'investigation pédiatrique  
PK : Pharmacocinétique  
PMA : Premarket Approval Application  
PNDS : Protocole national de diagnostic et de soins  
PNN : Polynucléaires neutrophiles  
PREA : Pediatric Research Equity Act  
PRIME : PRIority MEdicines  
PSP : Pediatric study plan équivalent du plan d'investigation pédiatrique  
RCP : Résumé des caractéristiques du produit  
RDCA : Rare Disease Cures Accelerator  
RP : Revue prioritaire  
SC : Sous-cutanée  
SMR : Service médical rendu  
TGF- $\beta$  : Transforming Growth Factor Beta  
ULBPs : UL-16 binding proteins  
UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie



## Table des figures

Figure 1. Structure du gène humain PIGA.....	18
Figure 2. Cause moléculaire et génétique de l'HPN.....	18
Figure 3. Voies d'activation du complément. Patient sain (A) et patient atteint d'HPN (B)...	19
Figure 4. Schéma hypothétique en deux étapes à propos de l'expansion clonale .....	21
Figure 5. Symptomatologie dans l'HPN .....	24
Figure 6. Algorithme facilitant le dépistage et diagnostic de l'HPN.....	27
Figure 7. Rapport d'un patient présentant des clones HPN au niveau des GR, monocytes et neutrophiles.....	28
Figure 8. Recommandation du centre de référence français pour la prise en charge thérapeutique des différentes formes cliniques d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Adapté de Loschi et al., 2013 (IS = immunosuppresseur).....	30
Figure 9. Médicaments sur le marché et en développement dans l'HPN.....	35
Figure 10. Valeur des associations de patients .....	38
Figure 11. Genèse d'un médicament .....	41
Figure 12. Inhibition par la compstatine (CL= Voie Classique, LP=Voie des Lectines et AP= Voie Alterne) .....	42
Figure 13. Structure du complexe C3c-Compstatine.....	43
Figure 14. Structure d'APL-1 (gauche) et d'APL-2 (droite).....	43
Figure 15. Mécanisme d'action d'APL-2.....	44
Figure 16. Ligne Directrice ICH M3(R2). S=Semaines M=Mois .....	48
Figure 17. Design de l'étude PADDOCK .....	50
Figure 18. Résultat des données cliniques avant et après traitement.....	50
Figure 19. Étude PHAROAH .....	51
Figure 20. Design de l'étude de phase 3 (PEGASUS) .....	52
Figure 21. Résultats à la 16 <sup>ème</sup> semaine du taux d'hémoglobine pour l'étude PEGASUS .....	53
Figure 22. Fréquence des effets indésirables pour l'étude PEGASUS au bout de 16 semaines. EIAT=Événement indésirable apparu sous traitement .....	54
Figure 23. Structure moléculaire de Pegcétacoplan.....	55
Figure 24. La lyophilisation et ses trois phases successives.....	56
Figure 25. Le dispositif Enable EnFuse® .....	59
Figure 26. Le système de transfert permettant un mélange ou une reconstitution automatique de deux flacons liquide et liquide ou solide (poudre).....	60
Figure 27. Procédure de désignation des médicaments orphelins à l'EMA.....	67
Figure 28. Liste de médicaments onéreux (aux USA).....	73

## Table des tableaux

Tableau 1. Recommandations du réseau canadien de l'HPN dans le diagnostic de l'HPN sous l'acronyme CATCH .....	26
Tableau 2. Tableau récapitulatif des différentes molécules en développement dans l'HPN ...	37
Tableau 3. Étude non cliniques obligatoires pour les premières doses d'administration chez l'homme .....	45
Tableau 4. Tableau récapitulatif des conditions d'entreposage pour les études de stabilité (RH=Humidité relative) .....	58
Tableau 5. Récapitulatif d'éculizumab, ravulizumab et pegcétacoplan. ....	59
Tableau 6. Mesures de minimisation pour pegcétacoplan. ....	62
Tableau 7. Avantages d'une désignation .....	68
Tableau 8. Analyse SWOT de pegcétacoplan.....	72

## **Table des annexes**

Annexe 1. Proposition du résumé des caractéristiques du produit de pegcétacoplan.

Annexe 2. Proposition de carte de surveillance patient.

Annexe 3. Critères de jugement secondaires de l'étude clinique PEGASUS.

# Introduction

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie rare acquise. A l'origine, le nom de cette maladie provient des symptômes observés chez certains patients qui sont la présence d'urines foncées (hémoglobinurie) durant la nuit (nocturne) avec des épisodes soudains irréguliers (paroxystique).<sup>1</sup>

Cependant, seulement 26% des patients atteints d'HPN présentent une hémoglobinurie. A l'inverse, les symptômes les plus présents sont l'anémie et la fatigue qui sont malheureusement des symptômes communs à un grand nombre de maladies.<sup>2</sup>

L'HPN est due à une mutation génétique au niveau des cellules souches de la moelle osseuse. Les cellules sanguines, à cause de cette mutation, sont plus vulnérables et peuvent être détruites par le système immunitaire et plus précisément le complément. Le complément possède plusieurs fonctions dont la lyse, l'opsonisation, l'activation de la réponse inflammatoire et l'élimination de complexes immuns. Le recrutement de phagocytes associé à l'activation de la réponse inflammatoire provoque des maladies auto-immunes dont l'HPN.<sup>3</sup>

A ce jour, seule la greffe de moelle osseuse permet de guérir de l'HPN cependant elle est seulement indiquée dans des cas graves tel que des patients atteints d'aplasies médullaires sévères.

Deux traitements qui soignent cette maladie sont aussi présents sur le marché, Soliris® et Ultomiris®, qui inhibent le complément.

Soliris® est un médicament qui a révolutionné le traitement dans l'HPN et c'est actuellement le traitement standard de cette maladie. Quant à Ultomiris®, c'est une amélioration de Soliris® mais avec une durée d'action plus longue. Celui-ci permet donc une administration plus espacée qu'avec Soliris®.

Plusieurs entreprises cherchent à améliorer ce traitement standard car certains besoins médicaux ne sont pas satisfaits. La stratégie thérapeutique consiste à développer d'autres médicaments inhibant aussi le complément. Par exemple, la molécule pegcétacoplan a eu des résultats prometteurs pour la phase III et est actuellement en cours d'évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Cette thèse s'intéresse au développement pharmaceutique de pegcétacoplan dans l'HPN.

La première partie abordera la maladie en elle-même c'est à dire l'HPN. Nous présenterons son histoire ainsi que sa physiopathologie, son étiologie, son évolution sans oublier l'aspect clinique et le diagnostic. Nous finirons par la stratégie thérapeutique tout en détaillant les médicaments sur le marché et en développement. Le rôle des associations de patients et des patients sera ensuite abordé. Enfin, nous évoquerons le besoin clinique qui persiste dans l'HPN expliquant l'intérêt des entreprises pharmaceutiques à développer de nouvelles molécules pour cette maladie rare alors que deux médicaments sont déjà sur le marché.

Dans la deuxième partie, nous présenterons le développement pharmaceutique de pegcétacoplan. Nous détaillerons son mécanisme d'action ainsi que les développements pré-clinique et clinique qui permettent de démontrer l'efficacité de pegcétacoplan. Puis, nous mettrons en lumière son développement pharmaceutique qui garantit la qualité du médicament. Ensuite, nous détaillerons le plan de gestion des risques (PGR) qui permet de s'assurer de la sécurité de pegcétacoplan tout au long de sa vie. Puis nous aborderons la stratégie de remboursement et le prix. Pour finir, nous évaluerons les enjeux de la mise sur le marché de pegcétacoplan puis les perspectives réglementaires dans les maladies rares.

## **I. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne**

Cette première section s'intéresse à une maladie chronique rare, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Cette maladie clonale acquise touche les cellules souches hématopoïétiques. Son expression et évolution est propre à chaque patient. Il est donc nécessaire de comprendre cette maladie, son évolution, ses manifestations cliniques, son diagnostic afin de pouvoir ensuite développer la stratégie thérapeutique actuelle et les médicaments qui permettent de traiter cette maladie.

### **A. Généralités des maladies rares**

Les maladies dites « rares » sont définies en Europe lorsqu'une personne sur 2 000 est atteinte par cette maladie. Il en existerait entre 6 000 à 8 000 avec 80% d'entre elles qui sont génétiques, le plus souvent affectant un seul gène.<sup>4</sup>

Mondialement, plus de 300 millions de personnes sont atteintes par une maladie rare avec environ 3,5 millions de patients en Angleterre, 30 millions en Europe et 30 millions aux États-Unis.<sup>5</sup>

Les maladies dites « orphelines » sont des maladies pour lesquelles les entreprises pharmaceutiques sont réticentes à l'idée de développer un médicament sous les conditions de commercialisation standards dû à des raisons économiques. Cependant, ces maladies restent un besoin de santé publique.<sup>6</sup>

La réglementation entourant les médicaments orphelins a été adoptée par la Commission Européenne en 2000. Cela a permis une incitation à la recherche et au développement de médicaments dans ces maladies. Il faut tout de même savoir que 95% des patients atteints d'une maladie rare n'ont pas de traitement. Le diagnostic de la maladie est aussi problématique car il faut en général entre 5 à 8 ans afin d'obtenir un diagnostic correct de sa maladie rare avec une moyenne de 8 médecins consultés.

De plus, le développement clinique est un challenge pour ces maladies rares puisque le recrutement d'un certain nombre de patients pour les études observationnelles ou les essais cliniques peut s'avérer compliqué. Certaines études sont donc des collaborations internationales.

L'impact de la maladie sur le patient mais aussi son entourage peut être dévastateur, 50% des maladies rares touchent les enfants et 30% d'entre eux vont mourir avant l'âge de 5 ans.<sup>5</sup>

Enfin le manque de d'éducation, de connaissance et de conscience à propos de ces maladies au niveau médical mais aussi au niveau personnel, scolaire ou bien professionnel rajoute une difficulté supplémentaire au parcours du combattant déjà existant pour ces patients atteints d'une maladie rare.

## B. Historique

Il est difficile de déterminer l'origine des premières descriptions de patients atteints d'HPN, cependant des publications datant de 1794 appartenant à C. Stewart à ce sujet ont été retrouvées.

Ce chirurgien écossais décrit la présence d'une hémoglobinurie nocturne chez un de ses patients âgé de 51 ans. Les crises durent trois jours, celles-ci sont associées à des douleurs dans le dos, dans le bas du ventre, d'une torpeur ainsi que d'une pression au niveau de la tête. Lors de crises sévères, une urine foncée journalière était observée. Entre les crises, cette urine était de « couleur normale ».<sup>7</sup>

En 1866, W. Gull, un médecin anglais publia ce qui était sans aucun doute un cas d'HPN.<sup>8</sup> Il échoua, cependant, à distinguer l'HPN de l'hémoglobinurie paroxystique à frigore (HPF). L'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* est due à des globules rouges normaux qui sont détruits par des anticorps de Donath-Landsteiner. Ces derniers sont des anticorps (Ac) se fixant plus fortement aux globules rouges à basse température. A l'inverse, dans l'HPN, les érythrocytes sont anormaux et présentent une sensibilité intrinsèque au complément même en l'absence d'un Ac atypique.

C'est en 1882 que P. Strübing, un médecin allemand, identifie l'HPN comme une entité distincte de l'HPF et de l'hémoglobinurie de marche.<sup>7</sup> La maladie fut décrite avec une grande justesse et une attention particulière sur le rôle crucial du sommeil. L'hémoglobinurie de son patient était présente soit le matin soit en pleine nuit lorsque celui-ci était réveillé. P. Strübing supposa que les globules rouges (GR) étaient « plus sensibles » dans un environnement acide. Durant le sommeil, le ralentissement de la circulation sanguine va induire une accumulation de dioxyde de carbone et d'acide lactique. Cela va provoquer la destruction de ces globules rouges « plus sensibles ».

Cette maladie est donc identifiée comme entité distincte de l'HPF et l'hémoglobinurie de marche dès 1882. Cependant, la dénomination « hémoglobinurie paroxystique nocturne » ne lui sera attribuée qu'en 1928 par J. Enneking, un médecin néerlandais.<sup>8</sup>

T.Ham et J.Dingle mettent en évidence en 1939 le rôle médiateur du complément lors de la lyse anormale des érythrocytes dans l'HPN.<sup>9</sup> En 1951, W. Crosby a attiré l'attention sur les complications thrombo-emboliques, principale cause de mortalité dans l'HPN.

Enfin, en 1993 T. Kinoshita et son équipe identifient la mutation sur le gène PIGA (phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyltransferase sous unité A) à l'origine de l'HPN. Depuis plus de 150 mutations ont été reportées sur ce gène PIGA par des patients atteints d'HPN.<sup>8</sup>

Grâce à toutes ces recherches l'HPN a pu dévoiler certains de ses secrets.

## C. La maladie

Les connaissances qui existent à ce jour sur cette maladie génétique rare permettent d'expliquer les différents symptômes chez certains patients tels qu'une anémie, une hémoglobinurie, une fatigue et un ictère. Ces symptômes sont causés par la formation de globules rouges anormaux appelés aussi GR HPN. Ces GR HPN vont être anormalement sensibles au système du complément et être détruits par celui-ci. Ce complément sera décrit ultérieurement dans cette thèse. Quant à l'évolution de l'HPN, elle va dépendre de l'hémolyse. Cette hémolyse, c'est à dire la destruction des globules rouges, va être chronique et pourra être plus ou moins fréquente et grave selon les patients.

### 1. Physiopathologie

L'HPN est causée par une mutation somatique acquise du gène PIGA dans les cellules souches. Celui-ci est essentiel lors de la première étape de synthèse de l'ancre glycosyl phosphatidylinositol (GPI).

Cette ancre GPI est synthétisée en deux étapes par plusieurs gènes tels que PIGA, PIGC, PIGH, PIGY etc...

Cependant le gène PIGA (voir Figure 1) est à l'origine de la maladie puisqu'il est situé au niveau du chromosome X (Xp22.1). Une seule mutation suffit pour causer une déficience des molécules GPI puisqu'un seul allèle est fonctionnel chez l'homme et la femme.

A l'inverse les autres gènes étant localisés sur des autosomes, il faudrait que la mutation ait lieu sur les deux allèles pour voir apparaître cette déficience, ce qui est donc beaucoup plus rare.<sup>10</sup>

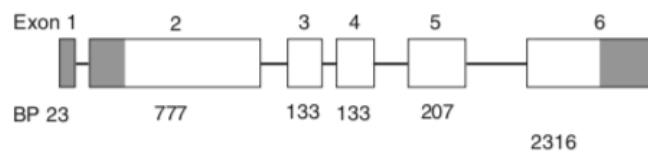


Figure 1. Structure du gène humain PIGA.<sup>10</sup>

Cette protéine GPI permet l'ancrage de diverses molécules tel que CD55 appelée « Decay Accelerating Factor » (DAF) et CD59 connue sous le nom de « Membrane inhibitor of reactive lysis » (MIRL) (voir Figure 2).

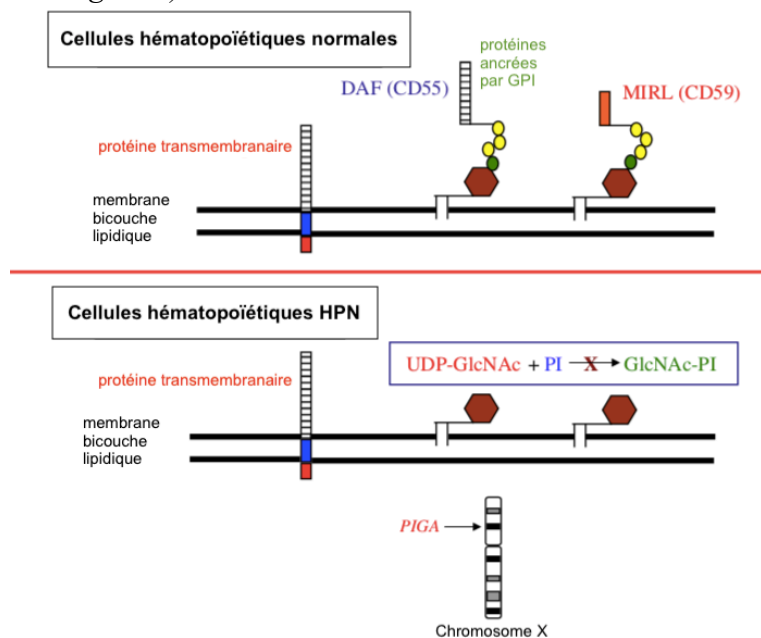


Figure 2. Cause moléculaire et génétique de l'HPN.<sup>11</sup>

Lorsque CD55 et CD59 sont exprimées normalement par les cellules hématopoïétiques, elles permettent une protection contre l'activation du complément.

Le système du complément est un mécanisme de défense du corps humain. Ce système complexe fait partie de l'immunité innée naturelle. Il est constitué d'une trentaine de protéines principalement synthétisées au niveau hépatique. Ces protéines sont sous forme inactives et sont activées en cascade, c'est à dire qu'une protéine activée va à son tour en activer une autre et ainsi de suite.

Ce complément a un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre les infections et les pathogènes. Il peut éliminer les agents infectieux via le complexe d'attaque membranaire (MAC) mais aussi faciliter la phagocytose grâce à l'opsonisation ou bien faciliter l'élimination des complexes immuns, c'est-à-dire un complexe anticorps-antigène (Ag-Ac), et des cellules apoptotiques.<sup>12</sup>

La protéine CD55 (DAF) limite l'amplification des C3 convertases de la cascade du complément. La protéine CD59 (MIRL, quant à elle, réduit le MAC en bloquant sa formation (voir Figure 3A). Cependant, en l'absence de ces protéines sur les globules rouges, il y aura une activation du complément formant le MAC et provoquant une hémolyse intravasculaire (voir Figure 3B).

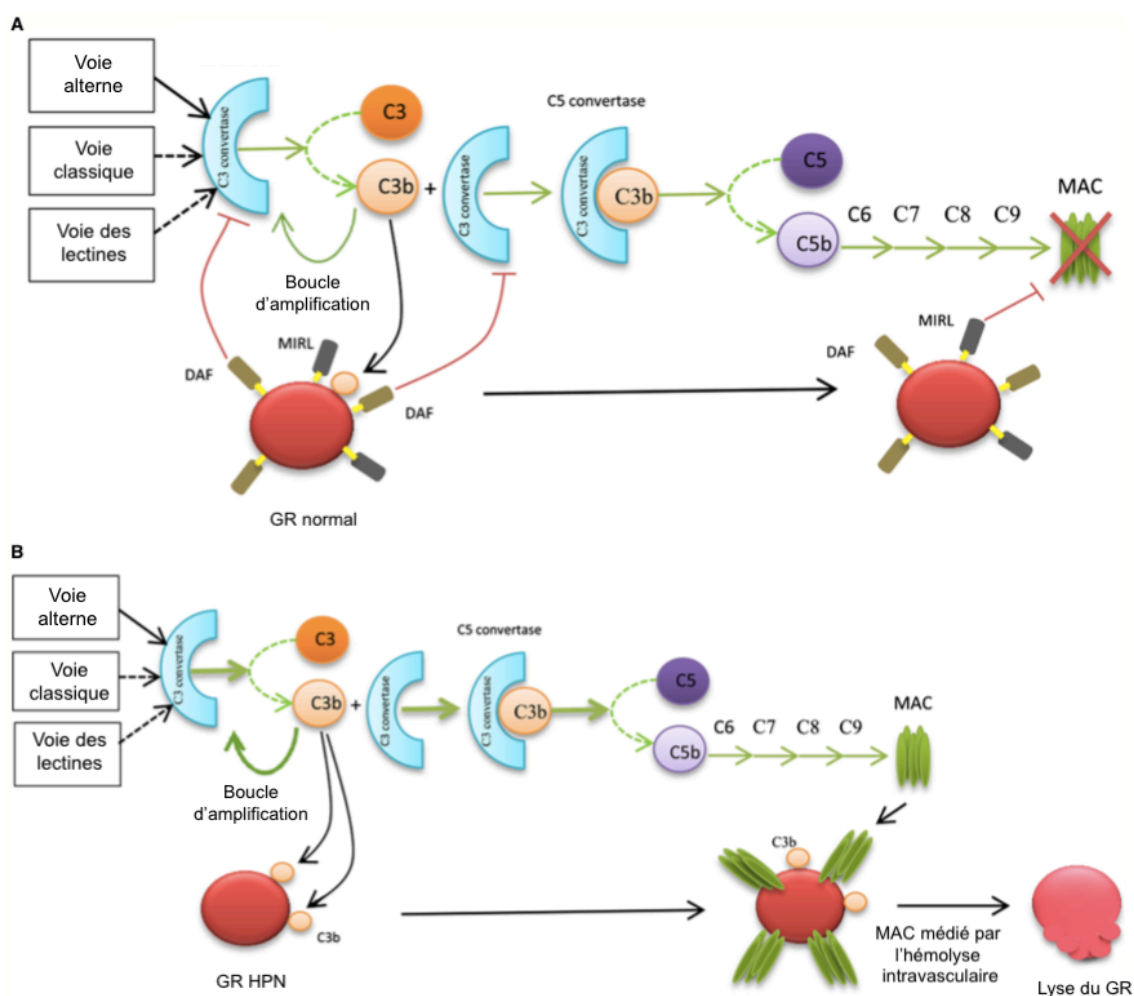


Figure 3. Voies d'activation du complément. Patient sain (A) et patient atteint d'HPN (B).<sup>13</sup>

Le système du complément se terminant par le MAC peut être activé par 3 voies différentes : la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines.<sup>14</sup>



L'activation par la voie classique s'effectue grâce à des facteurs spécifiques issus de l'immunité adaptative. Il faudra impérativement qu'il y ait un complexe immunitaire pour avoir une reconnaissance. Il va y avoir une interaction entre une protéine de reconnaissance C1q et le complexe Ag-Ac formant un complexe actif qui va activer l'activité convertase de C1. C1 activé va provoquer une activation en cascade de pro-enzymes de C2 à C8. Au final le MAC va être formé et grâce à son activité de perforation, il est capable de détruire les membranes des bactéries Gram<sup>+</sup> et des virus enveloppés.

L'activation par la voie alterne s'effectue grâce à des constituants de l'immunité innée, elle est donc indépendante des complexes immunitaires. Celle-ci est activée par des bactéries et conduit à la même finalité avec une formation du complexe MAC. Le C3b peut se fixer sur toutes les cellules cependant lorsqu'elle se fixe sur une bactérie elle va se stabiliser avec le facteur B et être clivée par le facteur D. Cela va permettre la libération d'une C3 convertase rejoignant ainsi la voie classique.

L'activation par la voie des lectines fait intervenir la protéine MBP (Mannose Binding Protein) qui va se lier aux résidus mannose présent à la surface des agents pathogènes. Une fois liée, elle va recruter la protéine MASP (MBP Associated Serine Protease) dont les substrats sont C4 et C2. Le clivage de C4 et C2 permet la formation de la C3 convertase. Ainsi ces trois voies permettent la formation de la C3 convertase et cela aboutira toujours au complexe d'attaque membranaire, MAC.

Pour revenir au déficit de l'ancre GPI qui est observé, celui-ci sera variable au sein de la population des globules rouges. On parle de mosaïcisme du phénotype. Ainsi, chez un même patient, il sera possible d'observer 3 types de déficits :

- **Type I** : expression normale des protéines GPI-ancrées (CD59 et CD55) ;
  - **Type Inab** : défaut en protéine CD55 et pas de signe clinique d'hémolyse ;
- **Type II** : défaut d'expression partielle des protéines GPI-ancrées ;
- **Type III** : absence complète d'expression des protéines GPI-ancrées.<sup>11</sup>

Les patients de type III présenteront une hémolyse plus importante que les patients de type I ou II. Les clones HPN sont donc caractérisés par un déficit des protéines membranaires et du pont d'ancrage GPI. Cela est causé par la mutation acquise sur le gène PIGA dans une ou plusieurs lignées hématopoïétiques.<sup>15</sup>

La sévérité de l'hémolyse dans l'HPN va aussi être influencée par d'autres facteurs tels que le degré d'activation du complément, le phénotype, la taille des clones HPN ainsi que leurs nombres. Enfin, l'hémolyse sera aussi aggravée par exemple, lors d'infections (infections gastro-intestinales), d'interventions chirurgicales, de transfusions sanguines ou par toute activité qui augmenterait l'activation du complément.<sup>10</sup>

## 2. Étiologie

Grâce aux recherches la physiopathologie de l'HPN a pu être résolue cependant certains mécanismes restent hypothétiques. L'HPN est connue pour être une maladie bénigne de l'expansion clonale de cellules hématopoïétiques mutées. La survenue de cette dominance clonale fait l'objet de recherches intensives notamment les complications thromboemboliques et l'association de l'HPN avec l'anémie aplasique.

Plusieurs hypothèses ont été publiées à ce jour afin d'expliquer cette expansion clonale. Une des hypothèses expliquant l'étiologie de cette maladie se déroule en deux étapes (voir Figure 4) :

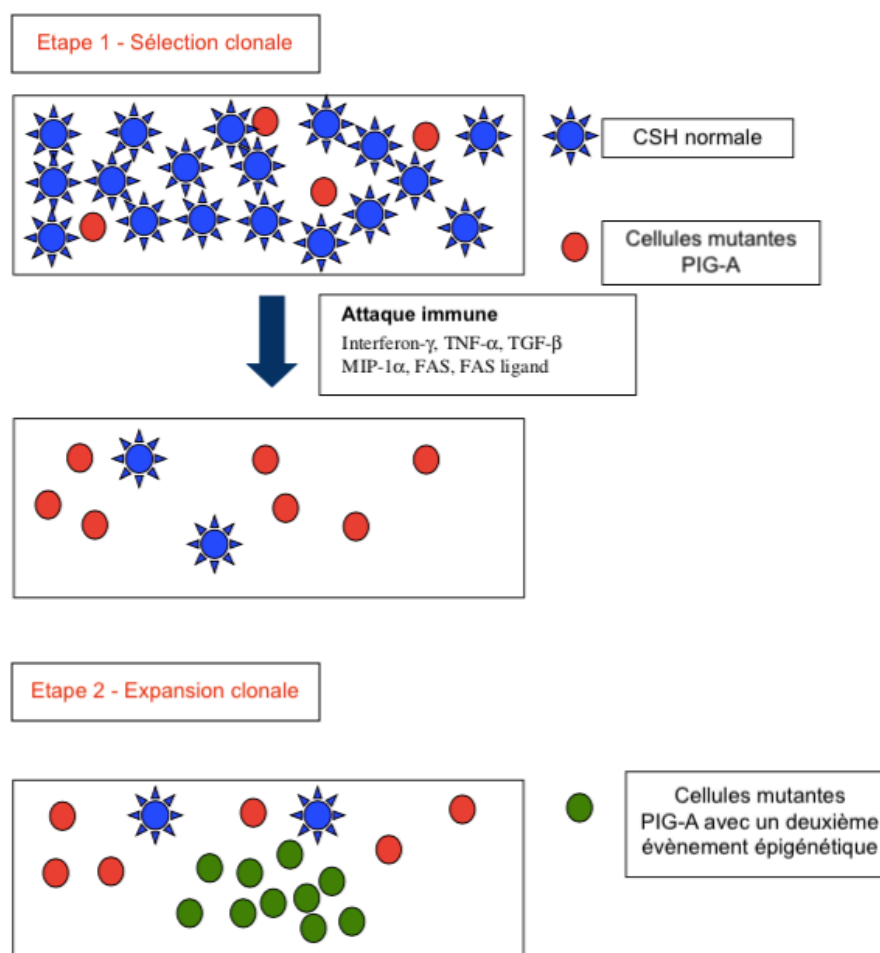


Figure 4. Schéma hypothétique en deux étapes à propos de l'expansion clonale.<sup>11</sup>

- **Étape 1** : Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) ainsi que les premiers progéniteurs dans la moelle osseuse présentent la mutation PIGA. Le patient est jusqu'ici asymptomatique. Lorsqu'un facteur extrinsèque apparaît et provoque une lésion auto-immune de la moelle osseuse, les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes « Natural Killer » (NKT) vont être activés et ciblés préférentiellement les CSH normales et vont épargner les CSH PIGA.

Les CSH PIGA possèdent un avantage de survie car cette ancre GPI permet la fixation de certains récepteurs et co-récepteurs. L'absence de cette ancre GPI entrainerait :

- La perte à la surface des cellules du ligand « cytomegalovirus UL-16 binding proteins » (ULBPs). Ce ligand permet normalement la mort de la cellule en activant le récepteur NKG2D présent sur les NKT et les lymphocytes T CD8<sup>+</sup>.

- La perte de l'antigène CD1d, présentateur des antigènes glycolipidiques aux NKT.<sup>10</sup>
- La perte de Glypican 3 ayant comme rôle de contrôler les réponses cellulaires à la Cytokine « Transforming Growth Factor Beta » (TGF- $\beta$ ). Cette cytokine est un régulateur négatif de l'hématopoïèse.<sup>11</sup>
- **Étape 2** : Des événements génétiques ou épigénétiques vont permettre aux CSH PIGA d'acquérir des mutations supplémentaires. Cela va leur conférer un avantage prolifératif. L'HPN devient alors une myélopathie clonale bénigne.

Un facteur intrinsèque expliquant cette expansion clonale impliquerait le gène « high mobility group A2 » (HGMA2). Les recherches suggèrent que l'activation du gène HMGA2 peut induire un phénotype de croissance contribuant à l'expansion clonale des cellules mutées PIGA chez les patients atteints d'HPN.

Les facteurs extrinsèques peuvent à eux seuls contribuer à une expansion clonale ou bien coexister avec des facteurs intrinsèques.<sup>16</sup>

Même si l'étiologie de l'HPN n'est toujours pas résolue à ce jour, les patients atteints de clones HPN doivent être surveillés car cette maladie peut évoluer de différentes façons.

### 3. Évolution

Le risque d'évolution d'une HPN classique en aplasie médullaire est d'environ 20%.<sup>14</sup> Ces deux maladies étant étroitement liées, un quart des patients ayant une HPN ont un diagnostic préalable d'aplasie médullaire. Un dépistage régulier est donc à effectuer chez des patients atteints d'aplasie médullaire acquise ou d'HPN pour suivre l'évolution de leur maladie.

C'est pour cela que l'HPN classique aussi appelée HPN « primitive » ou « de novo » est à distinguer de la forme aplasique appelée syndrome aplasie/HPN.

Même si ce risque est plus faible, l'HPN classique peut aussi évoluer en syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë.

Les évolutions décrites précédemment ne sont cependant pas la première cause de décès lié à l'HPN. Ce sont les thromboses qui sont des complications graves et fréquentes. Elles touchent 30 à 40% des patients sans traitement.<sup>17</sup> Les thromboses peuvent entraîner des douleurs abdominales aiguës, un accident vasculaire cérébral ou bien une atteinte cutanée ressemblant à un purpura fulminans. Cela s'explique par la formation des caillots au niveau de localisations particulières comme par exemple les veines mésentériques, cérébrales ou bien au niveau hépatique ce qui correspond au syndrome de Budd-Chiari. Ce syndrome est la complication la plus fréquente, le patient peut être sujet à des hémorragies digestives, une insuffisance hépatique et une ascite.<sup>18</sup>

Enfin il existe des rémissions spontanées c'est à dire une disparition de clones HPN mais elles sont exceptionnelles. Celles-ci concernent 1 à 2% des malades.<sup>19</sup>

## D. Épidémiologie et coût de la maladie

L'âge médian lors du diagnostic de l'HPN est de 30 ans avec une médiane de survie de 20 ans. Cette maladie pouvant survenir à tous les âges, elle touche majoritairement les jeunes adultes. Elle est très rare chez les enfants de moins de 15 ans.

Selon le protocole national de diagnostic et de soins des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles publié sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) datant de 2019, la prévalence en Europe est estimée à 1/70 000 habitants. En France, 500 patients atteints d'HPN ont été diagnostiqués en 2007.<sup>17,20</sup>

Aux États-Unis environ 5000-6000 patients souffriraient d'HPN avec 450 nouveaux cas chaque année.

Même si peu de données sont recueillies, cette maladie affecterait mondialement plus de 20 000 patients.<sup>21</sup> En 2007, le registre HPN, qui est une étude observationnelle sponsorisée par l'entreprise Alexion Pharmaceuticals, a permis de collecter des données de 5 000 patients à travers le monde pour une meilleure compréhension de cette maladie rare. Ce registre étude devrait se terminer en 2025. Cela pourrait permettre d'obtenir des informations supplémentaires sur la prévalence de cette maladie dans plusieurs pays ainsi que la fréquence des symptômes.<sup>22</sup>

Quant au prix de ce traitement, une comparaison internationale des prix et tarifs de produits anticancéreux datant de 2015 permet de comparer le prix de Soliris® entre plusieurs pays. Il est de 6315 dollars aux États-Unis soit environ 5363 euros et de 4350 euros en France pour un flacon de 300 mg.<sup>23</sup>

## E. Clinique

L'HPN est caractérisée par un polymorphisme clinique et biologique important. La palette de manifestations cliniques varient entre chaque patient et peut également différer au cours du temps chez un même patient. Certains patients vont donc être asymptomatiques et à l'inverse d'autres patients vont être sujet à plusieurs signes cliniques et complications plus ou moins graves. Il se peut même que ces patients asymptomatiques présentent des complications de la maladie.

Des périodes de crise peuvent être déclenchées par certains facteurs tels que des infections, une chirurgie, une activité intense ou une prise d'alcool.

L'International PNH Interest Group (IPIG) a classé cette maladie en 3 catégories que nous allons décrire ci-dessous :

- l'HPN classique avec des patients présentant des hémolyses et thromboses. Ces patients ne présentent pas d'insuffisance médullaire ;
- l'HPN associée à un fonctionnement anormal de la moelle osseuse ;
- l'HPN sous clinique.<sup>13</sup>

### 1. L'hémoglobininurie paroxystique nocturne classique ou « dite pure »

L'HPN classique ou HPN dite pure présente une triade clinique avec une anémie hémolytique, une hypoplasie médullaire de degré variable et des thromboses.<sup>14</sup> D'autres signes cliniques peuvent être présents tels qu'une hémoglobininurie (principalement le matin), des signes de dystonie des muscles lisses (dysphagie, douleurs abdominales, trouble de l'érection) et parfois un ictère modéré.

L'anémie hémolytique intravasculaire chronique est causée par une activation continue du complément. Quant à l'ictère, il est dû à l'hyperbilirubinémie libre secondaire à l'hémolyse.

Nous retrouvons le plus souvent dans la symptomatologie de l'HPN (voir Figure 5).

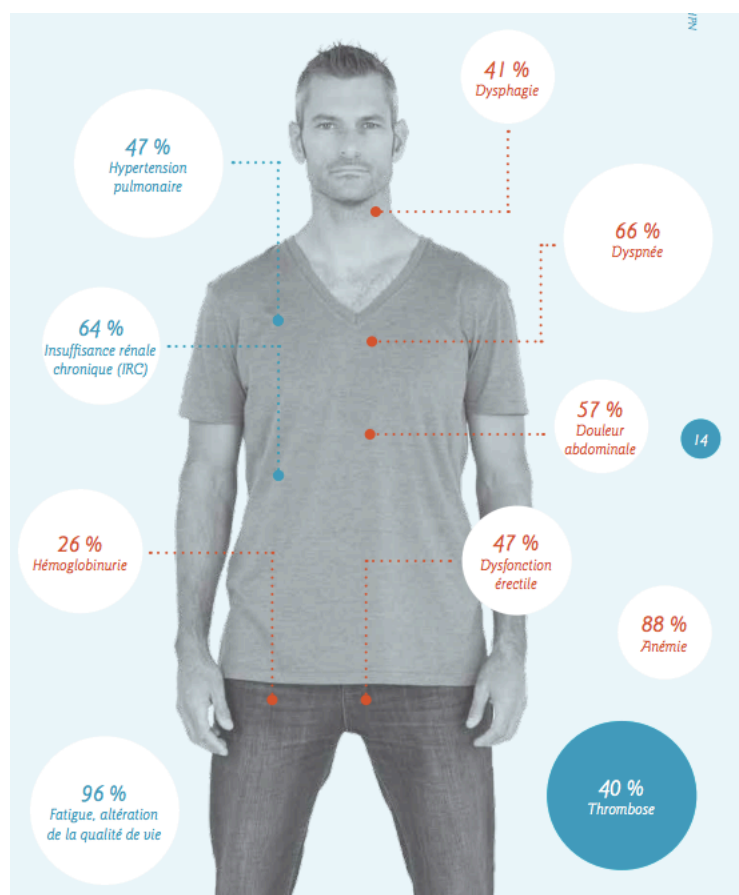


Figure 5. Symptomatologie dans l'HPN. <sup>2</sup>

### 1. Des signes cliniques liés à l'hémolyse :

- L'anémie hémolytique se traduit chez les patients par une asthénie intense et une dyspnée d'effort respectivement chez 96% et 66% des patients. Une pâleur est aussi observée chez certains patients ;
- Une contraction des muscles lisses avec une dysphagie et des douleurs abdominales qui sont observés respectivement chez 41% et 57% des patients. L'hémolyse conduit à la libération d'hémoglobine dans le plasma. Lorsqu'elle circule librement, l'hémoglobine (Hb) peut se lier de façon irréversible à l'oxyde nitrique, gaz permettant aux muscles de l'intestin entre autres de fonctionner correctement. Le déficit en taux d'oxyde nitrique dans le plasma induit alors des spasmes musculaires au niveau du système digestif. Ces spasmes peuvent survenir au niveau de l'œsophage, aboutissant à une dysphagie ou au niveau des intestins aboutissant à des douleurs abdominales ;
- Les taux d'oxyde nitrique devenus insuffisants vont également induire une dysfonction érectile chez 47% des hommes atteints d'HPN ;<sup>24</sup>
- Une hémoglobinurie, causée par l'hémolyse qui engendre une libération de l'hémoglobine dans le sang et qui est éliminée dans les urines. L'hémoglobinurie se traduit par des urines foncées ou rouge porto. Elle est le plus souvent observée le matin (environ 25% des cas) ;<sup>17</sup>
- L'ictère dû à la bilirubine libérée lorsque l'Hb est dégradée lors de l'hémolyse. Cette bilirubine non conjuguée est toxique, elle va donc être rapidement prise en charge par le foie qui va à son tour la transformer en bilirubine conjuguée pour ensuite être éliminée par le rein. Dans l'HPN, le foie présente des difficultés à traiter la bilirubine qui s'accumule, entraînant alors un ictère.

## 2. Des signes cliniques liés à d'autres organes atteints :

- Une hypertension pulmonaire peut provoquer un essoufflement. Cela peut aussi provenir de l'anémie ou plus rarement d'une infection ou une thrombose pulmonaire ;
- Une insuffisance rénale aigüe peut être engendrée par l'hémolyse, les thromboses ou des traitements utilisés pour soigner une anémie aplasique. Ce dysfonctionnement rénal peut se traduire par une asthénie, une anorexie ou encore une dysurie.

## 3. Des signes cliniques liés à la formation de thromboses, ces signes ayant déjà été discuté précédemment nous ne revenons pas dessus (*voir I.C.3 Évolution*).<sup>2</sup>

### 2. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne associée à un dysfonctionnement de la moelle osseuse

Ces patients ont présenté ou présentent un dysfonctionnement de la moelle osseuse avec des signes cliniques d'hémolyse. Ce dysfonctionnement peut être une aplasie médullaire, un syndrome myélodysplasique ou d'autres myélopathies tel qu'une myélofibrose ou une leucémie aigüe myéloblastique.<sup>25</sup>

Par exemple une aplasie médullaire sera développée chez 30% des patients atteints d'HPN et à l'inverse une HPN se développera chez 20% de patients suivis pour une anémie aplasique.<sup>26</sup>

### 3. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne sous clinique

L'HPN sous clinique est définie lorsque le pourcentage de clone HPN est inférieur à 1% sans signe clinique ou biochimique d'hémolyse ou bien de thrombose.<sup>27</sup>

Au vu de cette symptomatologie très complexe et diversifiée, l'HPN peut grandement impacter la vie quotidienne du patient. Selon sa gravité et son évolution, l'HPN peut ainsi retentir sur la vie familiale, professionnelle et sociale du patient comme beaucoup d'autres maladies rares. Le patient peut ainsi avoir des difficultés au niveau scolaire ou bien professionnel. Il est donc essentiel de diagnostiquer cette maladie le plus tôt possible afin d'améliorer le pronostic et la prise en charge des patients.

## F. Diagnostic

Le tableau clinique étant caractérisé par la triade hémolyse, thrombose et insuffisance médullaire accompagnée de multiples symptômes non spécifiques, cela va retarder le diagnostic et le traitement de l'HPN. L'âge médian lors du diagnostic est de 30 ans<sup>28</sup> et l'HPN pouvait prendre, avant, jusqu'à 10 ans afin d'être identifiée à cause de cette hétérogénéité clinique. Actuellement, ce n'est plus le cas grâce à des recommandations permettant une recherche de clones HPN de façon beaucoup plus fréquente lorsqu'un patient présente certains signes cliniques qui sont décrit ci-dessous.

Ce meilleur diagnostic de la maladie a été permis grâce à plusieurs consensus internationaux d'expert comme par exemple en 2017-2018 :

- La société internationale de cytométrie clinique et la société européenne d'analyse cellulaire clinique (ICCS/ESCCA) avec l'I-PIG qui ont publié des recommandations résumant plusieurs travaux afin de faciliter ce diagnostic et en particulier la détection des clones HPN.<sup>29</sup>
- Une étude sponsorisée par Alexion Pharmaceuticals qui a développé un consensus international d'expert adressé à des médecins non familiers avec cette maladie. Ce

consensus est basé sur une réelle expérience clinique ainsi qu'un algorithme de diagnostic.<sup>30</sup>

- Le réseau canadien dans l'HPN (CPNHN) qui a publié un consensus à propos de la reconnaissance, du diagnostic et du management de l'HPN tout en expliquant les challenges auxquels les médecins peuvent faire face.<sup>31</sup>

L'évaluation initiale du patient doit inclure une estimation de l'étendue et de la sévérité de la maladie avec un historique détaillé et un interrogatoire. Lors de l'examen clinique une attention particulière doit être portée à certains symptômes tels qu'une dyspnée, une douleur thoracique ou abdominale, une thrombo-embolie, une insuffisance rénale ou des cytopénies sévères. Ces symptômes sont associés à une augmentation de la mortalité.

Le plus gros challenge comme pour beaucoup d'autres maladies rares est d'établir un diagnostic différentiel. L'HPN doit être différenciée de toutes autres formes d'anémie comme l'anémie hémolytique auto-immune mais aussi des autres causes provoquant des thromboses profondes.<sup>1</sup>

L'ICCS/ESCCA classe l'HPN en trois catégories (*voir E. Clinique*). Cette classification permet de guider le diagnostic ainsi que le traitement initial du patient.

1. La première catégorie est l'HPN classique qui représente trois quarts des patients. Elle est associée à une hémolyse avérée et une thrombose cependant il n'y a pas d'insuffisance médullaire associée
2. La deuxième catégorie est l'HPN associée à une anomalie médullaire représentant un quart des patients. Elle est aussi associée à une hémolyse avérée mais aussi une insuffisance médullaire
3. La troisième catégorie est l'HPN sous-clinique où il n'y a pas d'hémolyse ou de thrombose. Une insuffisance médullaire est possible.<sup>32</sup>

Afin de faciliter une identification plus efficace et plus rapide en suivant les lignes directrices de l'ICCS et l'I-PIG, le réseau canadien recommande l'évaluation de certaines populations à haut risque. Ces populations présentent un ou plusieurs signes cliniques qui sont regroupés sous l'acronyme CATCH décrit ci-dessous (*voir Tableau 1*) :

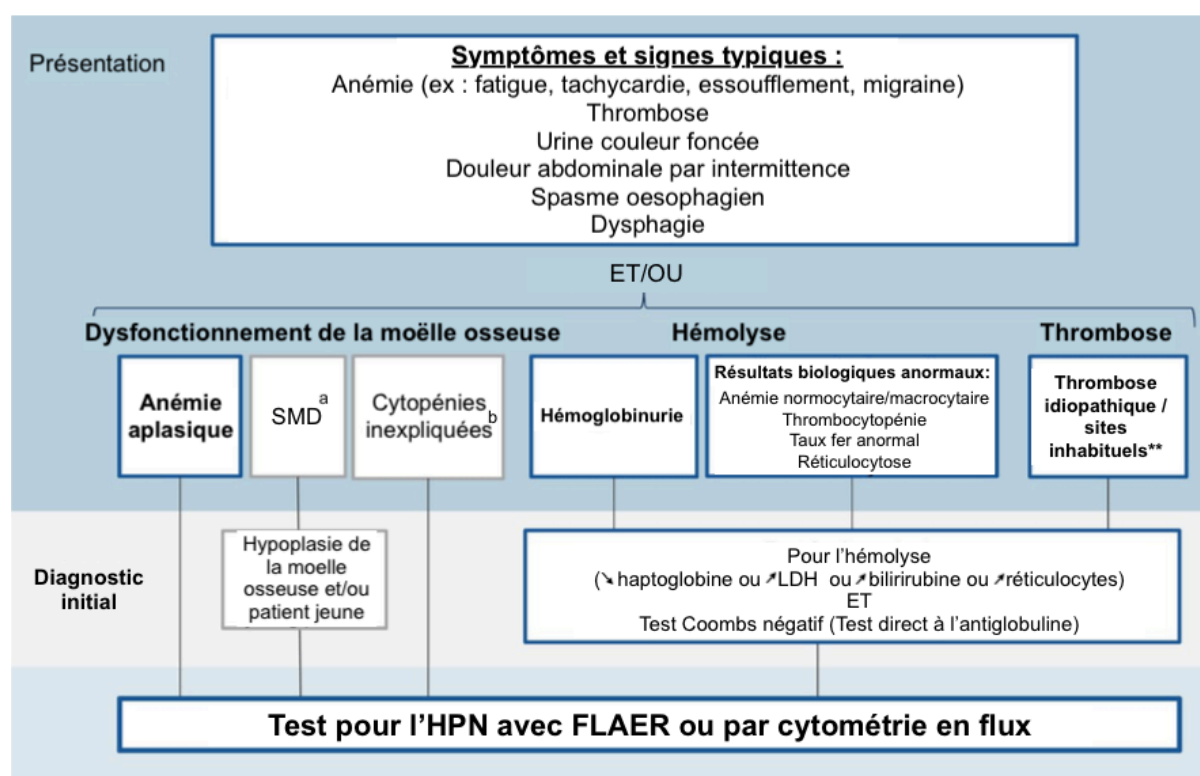
- cytopénies inexpliquées ;
- anémie aplasique ou des syndromes myélodysplasiques (MDS) ;
- thrombose inexpliquée à des sites inhabituels (syndrome de Budd-Chiari, thrombose cérébrale) ;
- anémie hémolytique négative au test de Coombs. Le test de Coombs direct aussi appelé test à l'antiglobuline permet de mettre en évidence des anticorps ou des composants du complément fixés à la surface des globules rouges. Ceci n'étant pas la cause de l'hémolyse dans l'HPN, ce test doit être négatif ;
- hémoglobinurie inexpliquée autrement.



Tableau 1. Recommandations du réseau canadien de l'HPN dans le diagnostic de l'HPN sous l'acronyme CATCH.<sup>33</sup>



Une autre méthode qui peut être utilisée afin de faciliter le diagnostic de l'HPN par les médecins quelque soient leurs connaissances de l'HPN est un algorithme développé par un consensus d'expert internationaux (voir Figure 6).<sup>30</sup>



\* Parker 2005; <sup>†</sup>Peiffault de Latour 2008, Brodsky 2009, Valent 2012; <sup>‡</sup>NICE 2015

<sup>†</sup>An unexplained persistent cytopenia in patients in whom (minimal) diagnostic criteria for MDS are not fulfilled

<sup>‡</sup>DVT and/or PE in a patient with no antecedent major clinical risk factor for VTE that is not provoked by surgery, trauma, immobilization, hormonal therapy (oral contraceptive or hormone replacement therapy) or active cancer.

<sup>\*\*</sup>Unusual sites include hepatic veins (Budd-Chiari syndrome), other splanchnic veins (portal, splenic), cerebral vein, and dermal veins.

Basé sur le consensus de Delphi

Figure 6. Algorithme facilitant le dépistage et diagnostic de l'HPN.<sup>30</sup>

L'évaluation initiale chez des patients suspectés d'HPN comprend au minimum :

- un hémogramme, montrant principalement une anémie normo/macrocytaire et/ou une thrombocytopenie.
- un test d'hémolyse, avec une réticulocytose, un test de Coombs négatif et un taux de lactate déshydrogénase (LDH) élevé. Si toutes les autres causes d'hémolyse ont été écartées, il sera alors cliniquement approprié d'effectuer une cytométrie en flux.
- un test de cytométrie en flux afin de rechercher la présence de clones HPN. Historiquement les tests utilisés étaient le test au sucrose ainsi que les tests de Ham et Dacie.

La cytométrie en flux est actuellement la technique de référence dans l'HPN car elle est la plus sensible et spécifique. Du sang périphérique va être prélevé sur un tube EDTA permettant de quantifier le nombre de cellules affectées et de mettre en évidence le déficit de l'ancre GPI. Le résultat est rendu en pourcentage de cellules ayant ce déficit pour chaque type de cellules sanguines, il peut varier de 0,01% à 100%. La moelle osseuse n'est pas utilisée lors de la recherche d'un clone HPN car les cellules myéloïdes lors de leur maturation peuvent ne pas présenter l'ancre GPI. Il faut aussi savoir que les causes communes d'anémie doivent pouvoir être exclues avant d'utiliser cette méthode.<sup>29,34</sup>

Il est recommandé d'effectuer une recherche de clone HPN avec deux antigènes se liant à l'ancre GPI sur deux lignées différentes. Selon les recommandations, les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les monocytes sont utilisés en premier lieu. La recherche s'effectue sur deux lignées différentes car l'absence d'un antigène spécifique à la surface des cellules va être



négatif pour l'anticorps monoclonal testé. Afin d'augmenter la sensibilité du test il est recommandé que celui-ci soit négatif pour deux antigènes se liant à l'ancre GPI.<sup>35</sup>

Les marqueurs utilisés sont :

- pour les PNN : FLAER + CD24 (ou CD157)
- pour les monocytes : FLAER + CD14 (ou CD157)
- pour les globules rouges : CD59 + CD235a

Si la présence de clone HPN est confirmée, il est alors devenu standard d'évaluer la taille du clone HPN au niveau des GR, monocytes et neutrophiles. La taille des clones HPN chez les globules rouges va être reportée ainsi que le pourcentage de GR HPN de type II et III. Ces deux types de GR HPN sont associés à la clinique de l'HPN.

Les GR de type I c'est à dire les GR normaux expriment CD59 et ont une durée de vie de 120 jours. Les GR de type II qui expriment partiellement mais de façon variable CD59 ont une durée de vie qui va être variable. Les GR de type III sont déficients en CD59 et ne sont donc pas protégés de la lyse du complément, leur durée de vie est de 10 à 15 jours. Comme dit précédemment, la taille des clones HPN va aussi être évaluée au niveau des globules blancs pour les neutrophiles et monocytes.

Selon le pourcentage retrouvé pour chaque lignée une terminologie est attribuée :

- « présence d'un clone HPN » lorsque la population de clone HPN est supérieure à 1% ;
- « population mineure de cellule HPN » ou « clone HPN minoritaire » lorsque le pourcentage de clone HPN est compris entre 0,1 et 1% ;
- « rares cellules avec déficit en protéines GPI-liés » ou « rares cellules avec un phénotype HPN » lorsque la population de clone HPN est inférieure à 0,1%.<sup>36</sup>

Un patient peut, par exemple, présenter des clones HPN avec pour les globules rouges 37% de cellules HPN de type II, 19,9% de cellules HPN de type III et respectivement 88,6% et 79,5% de clones HPN au niveau des monocytes et neutrophiles (voir Figure 7). Il est aussi possible d'identifier des clones HPN au niveau des GB et seulement une population mineure de clone HPN au niveau des GR.

#### SAMPLE REPORT 2 FOR PATIENT WITH PNH CLONE

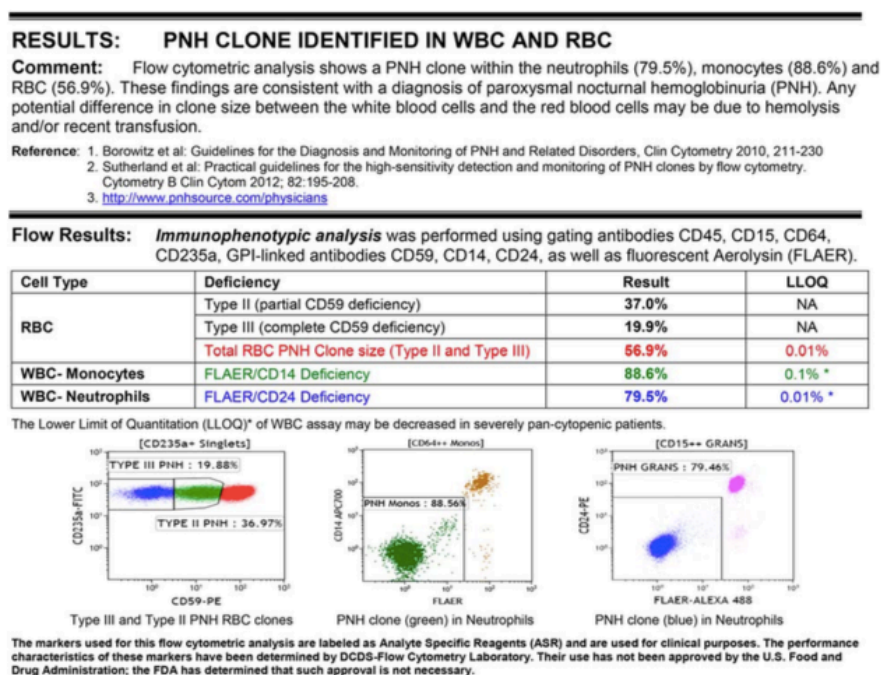


Figure 7. Rapport d'un patient présentant des clones HPN au niveau des GR, monocytes et neutrophiles.<sup>36</sup>

Cette maladie rare est donc très variée, la taille des clones HPN qui serait évaluée uniquement par une lignée cellulaire ne serait pas représentative de l'étendue de la maladie. L'évaluation des trois lignées cellulaires permet donc une interprétation complète résultant d'une meilleure gestion du patient.<sup>36</sup>

Les connaissances et l'évolution de cette maladie continuent de faire l'objet de plusieurs recherches. Un observatoire français appelé « Observatoire national des clones HPN » a ouvert en 2016 et permet de recueillir les données anonymes et volontaires de la cytométrie en flux de patients présentant des clones HPN en France. L'étude observationnelle devrait durer 5 ans afin de suivre l'évolution des clones HPN. En 2018, 40 centres participaient à cette étude incluant 282 patients.<sup>37</sup>

## **G. Stratégie thérapeutique actuelle**

Une fois que les patients présentent des clones HPN, la mise en place d'un traitement n'est pas systématique.

Les patients présentant une HPN sous-clinique sont surveillés grâce à :

- un hémogramme tous les 3 mois ;
- un myélogramme avec étude cytogénétique tous les 12 à 18 mois ;
- une évaluation annuelle du clone HPN ;
- une évaluation régulière des signes cliniques de complications : asthénie, dyspnée, douleurs abdominales, fréquence des épisodes hémolytiques en particulier ;
- une éducation vis à vis des situations à risque de thrombose et des symptômes nécessitant une consultation en urgence mais aussi vis à vis de l'observance des traitements et du bon suivi du calendrier vaccinal.<sup>17</sup>

En pratique, la taille de clone HPN indiquant à débiter un traitement spécifique chez un patient est de 5% si celui-ci présente :

- une hémolyse responsable d'une anémie nécessitant un support transfusionnel ;
- des thromboses ;
- 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.<sup>26</sup>

L'initiation d'un traitement pour d'autres situations plus particulières comme des douleurs ou des troubles de l'érection va être décidé lors de réunions de concertation pluridisciplinaires. Ces réunions permettent de déterminer la prise en charge la plus adaptée pour les patients grâce aux compétences de plusieurs professionnels de santé dans leurs disciplines.

A l'heure actuelle il n'y a que trois traitements qui sont disponibles dans l'HPN : éculizumab, ravulizumab ainsi que la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Il existe aussi des traitements de soutien et la prise en charge des situations d'urgence qui sont détaillées ci-dessous.

## 1. Prise en charge générale

Le centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles a établi en 2019 un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les aplasies médullaires acquises et constitutionnelles.<sup>26</sup>

Les patients atteints d'HPN ont un traitement adapté selon le type d'HPN et sa sévérité (voir Figure 8).

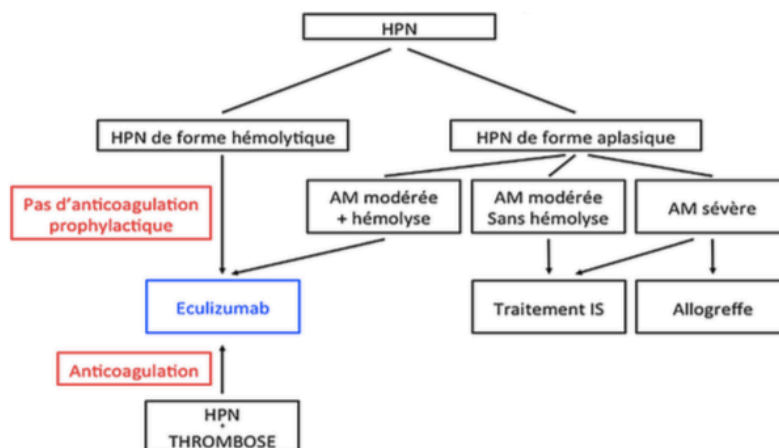


Figure 8. Recommandation du centre de référence français pour la prise en charge thérapeutique des différentes formes cliniques d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Adapté de Loschi et al., 2013 (IS = immunosuppresseur).<sup>38</sup>

L'arbre décisionnel est divisé en deux parties avec l'HPN de forme hémolytique et l'HPN de forme aplasique.

A gauche de la Figure 8, pour un patient atteint d'HPN de forme hémolytique, le traitement de référence est éculizumab (voir I.H.1.a). Il est administré par voie intraveineuse (IV) à une dose de 600 mg toutes les semaines pendant 4 semaines. Ensuite, la dose est augmentée à 900 mg toutes les deux semaines.

Lors de son entrée sur le marché en 2007, éculizumab a transformé la prise en charge des patients atteints d'HPN. Selon une étude de Loschi et al. la survie globale de ces patients à 6 ans a été améliorée passant de 68% pour des patients historiquement non traités à 92% pour des patients traités par éculizumab.<sup>39</sup>

L'efficacité du traitement sera évaluée au bout de 6 mois. La posologie d'éculizumab ainsi qu'un traitement de soutien pourra être adapté au patient, par exemple, une administration de transfusions sanguines en cas d'anémie sévère supplémentée par de l'acide folique. Cependant il faut faire attention à un arrêt du traitement par éculizumab car celui-ci peut entraîner complications potentiellement graves et une hémolyse aiguë sévère. Il ne doit être envisagé que s'il y a une disparition complète du clone, ce qui est très rare ou bien après une greffe de cellules souches hématopoïétiques.<sup>26</sup>

Enfin si le traitement n'est pas efficace, d'autres protocoles thérapeutiques seront envisageables. Par exemple, la greffe de moelle osseuse est actuellement recommandée chez des patients où l'HPN met leur vie en danger à cause des cytopénies, hémolyses ou thromboses qu'éculizumab n'arrive pas à contrôler. Les cellules souches malades vont être remplacées par des cellules saines.

A droite de la Figure 8 pour un patient atteint d'HPN de forme aplasique, le dysfonctionnement de sa moelle osseuse sera traité en priorité par rapport à l'HPN. Le traitement s'effectuera via des immunosuppresseurs ou bien via une greffe de moelle osseuse.

La greffe de moelle osseuse n'est indiquée que pour les anémies aplasiques sévères du fait des risques de complication. Cette opération n'est donc pas systématique dû à son taux de morbi-mortalité important. Seulement 56% des patients survivent de cette opération sur 2 ans. Cependant la greffe de moelle osseuse est le seul traitement à ce jour permettant de guérir de l'HPN.<sup>13</sup>

Si aucun donneur n'est identifié, un patient atteint d'une HPN de forme aplasique sera traité par immunosuppresseur, le sérum anti-lymphocytaire étant le traitement de référence.

Ensuite, il existe plusieurs traitements de soutien en complément d'éculizumab afin de prévenir ou traiter certains risques, comme par exemple :

- la prescription de folates par voie orale pour limiter le risque de carence par consommation ;
- la prescription si nécessaire d'une contraception non thrombogène pour les femmes ;
- une vaccination contre la grippe afin de diminuer le risque d'hémolyse aiguë ;
- une vaccination contre le méningocoque lors d'un traitement par des inhibiteurs du complément. Ceux-ci augmentent le risque d'infection.

La prise en charge médicale peut aussi être accompagnée d'une prise en charge psychologique et sociale en collaboration avec des associations de patients tel que l'association HPN France.

Enfin les patients ayant une HPN sous-clinique et ne présentant aucun symptôme ne nécessiteront pas de traitement. Ils devront cependant être suivis tous les 6 à 12 mois afin d'évaluer une quelconque expansion clonale pouvant évoluer à terme en HPN classique.

## 2. Prise en charge des femmes enceintes

Cette maladie étant détectée chez des patients jeunes d'environ 30 ans le moyen de contraception chez la femme doit être choisi en fonction de la maladie. Les œstrogènes favorisant les thromboses sont contre-indiqués. De plus, si la patiente envisage une grossesse, le médecin doit impérativement être consulté.<sup>26</sup>

L'évaluation de l'impact du traitement et donc d'éculizumab chez les femmes enceintes ainsi que leurs bébés est indispensable. Historiquement, la grossesse était déconseillée aux patientes atteintes d'HPN. Cela s'expliquait par une mortalité maternelle de 8 à 20% avec comme première cause une thrombo-embolie. La mortalité fœtale était de 4 à 9% avec seulement la moitié des grossesses qui arrivait à terme.<sup>40</sup>

Une étude a recueilli les données de 75 grossesses dont 61 femmes après la mise sur le marché d'éculizumab en 2007. Aucune mortalité maternelle n'a été observée et seulement 2 événements thrombotiques ont été reportés. De plus, 69 naissances (vivantes) ont été observées soit un pourcentage de 92%. Selon cette étude, il est possible qu'éculizumab traverse le placenta mais cette quantité n'affecterait pas l'activité du complément des nouveau-nés. Éculizumab n'a pas non plus été mesuré au niveau du lait maternel.<sup>40</sup>

Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) une grossesse chez une patiente atteinte d'HPN requiert :

- un traitement par éculizumab avec une dose augmentée à 1200 mg ainsi qu'une prophylaxie anti-thrombotique de la fin du deuxième trimestre de grossesse jusqu'à l'accouchement pour éculizumab et jusqu'à 6 semaines après l'accouchement pour la prophylaxie ;
- la prise en charge dans une maternité de niveau 3 ;
- une perfusion anticipée de 600 mg d'éculizumab avant la délivrance si la perfusion précédente est supérieure à 7 jours.<sup>17</sup>

### 3. Situations d'urgence

Le polymorphisme de l'HPN est à l'origine de plusieurs manifestations cliniques et cela se retrouve aussi au niveau des situations d'urgence.

Les trois situations d'urgence les plus importantes sont le syndrome de Budd Chiari, l'insuffisance rénale aiguë et la thrombose veineuse cérébrale.

Lors d'un syndrome de Budd-Chiari, le patient présente des douleurs abdominales, une cytolyse hépatique ou une ascite.

Le patient devra être hospitalisé en service de réanimation. Une thrombolyse, une angioplastie ou l'administration d'anticoagulants pourront s'effectuer après évaluation du bilan. Les risques de développer un carcinome hépatocellulaire augmentent après un syndrome de Budd-Chiari, le patient sera donc surveillé avec des ultrasons au niveau du foie ou des tests sanguins de l' $\alpha$ -foetoprotéine.

Lors d'une thrombose veineuse cérébrale le patient présente des céphalées importantes inhabituelles et résistantes. Le traitement spécifique est l'administration d'anticoagulants qui permet souvent une évolution favorable. Lors de convulsions, des antiépileptiques seront administrés ainsi que des anti-œdémateux si des signes d'hypertension intracrânienne sont présents.

Il est recommandé de débiter un traitement inhibant le complément avec éculizumab dans les 24 heures après un événement thrombotique. Cela permet de réduire les risques de propagation, de récurrence et de complication à long terme.

Lors d'une insuffisance rénale aiguë le patient présente des douleurs abdominales, des urines foncées, une asthénie, un ictère ou une hémolyse. Une bonne hydratation devra être garantie chez le patient en plus d'un traitement de soutien et occasionnellement une dialyse. L'échodoppler est aussi recommandé afin d'éliminer toute suspicion d'une thrombose des veines rénales.<sup>41</sup>

Nous allons ensuite décrire plus précisément la thérapeutique actuelle avec les médicaments utilisés qui sont éculizumab et ravulizumab. De plus nous détaillerons les médicaments qui sont en cours de développement.

## H. Médicaments sur le marché et en cours de développement

### 1. Médicaments sur le marché

#### a) Éculizumab (Soliris®)

Le premier médicament à pouvoir traiter spécifiquement l'HPN et révolutionnant la prise en charge de l'HPN est éculizumab (Soliris®) de l'entreprise Alexion Pharmaceuticals. Il a été mis sur le marché aux États-Unis en mars 2007 et en Europe en juin 2007. Il a aussi obtenu la désignation pour médicament orphelin en août 2003 aux États-Unis et en octobre 2003 en Europe. De plus, l'obtention d'une évaluation accélérée en avril 2007 lui a permis une évaluation de sa demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 150 jours au lieu des 210 jours standards par l'EMA.<sup>42</sup>

Cet anticorps monoclonal est un inhibiteur de la fraction C5 du complément. Ce mécanisme d'action d'inhibition d'une fraction du complément est commun aux médicaments souhaitant traiter l'HPN cependant comme dit précédemment (*voir I.C.1 Physiopathologie*) ce complément a un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre les infections. Son inhibition entraîne donc une augmentation de risque d'infection chez le patient et plus particulièrement les infections à méningocoque (*Neisseria meningitidis*).

Éculizumab est administré par voie IV selon deux phases. La première phase appelée « phase initiale » consiste à une administration de 600 mg d'éculizumab hebdomadairement durant 4 semaines. La deuxième phase appelée « phase d'entretien » consiste dès la cinquième semaine à une administration de 900 mg d'éculizumab toutes les deux semaines.

C'est un médicament soumis à prescription médicale restreinte. Son administration s'effectue sous surveillance d'un médecin ayant l'expérience des patients ayant des troubles hématologiques mais aussi neuromusculaires, neuro-inflammatoires ou bien rénaux. De plus avant cette administration, le médecin doit prendre connaissance du guide de prescription du médecin ainsi que d'une carte de surveillance. Un guide d'information patient doit aussi être remis au patient. Les principaux effets indésirables sont les céphalées. En pratique, il n'y pas eu d'arrêt du traitement à cause des effets indésirables. Il faut cependant être particulièrement attentif à l'apparition de signes d'une infection à méningocoque tel qu'une raideur de la nuque, une sensibilité à la lumière, des maux de tête ou de fièvre. Ceux-ci doivent être signalés immédiatement.<sup>43</sup>

Pour réduire le risque d'infection, les patients doivent être vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Plus particulièrement, tous les patients doivent être vaccinés contre *Neisseria meningitidis* dans les deux semaines avant l'administration d'éculizumab. Si le bénéfice du traitement pour un patient non vacciné est plus important que les risques de retarder le traitement, une antibioprophylaxie appropriée sera mise en place après la vaccination.

Il faut savoir qu'éculizumab a largement amélioré la survie des patients grâce à la prévention des thromboses. L'efficacité d'éculizumab sur l'inhibition de l'hémolyse intravasculaire a été démontrée lors de deux études randomisées de phase III. Cette inhibition permet une stabilisation de l'Hb, une réduction des transfusions sanguines ainsi qu'une réduction des principaux symptômes liés à l'HPN.

Des études à long terme ont permis de confirmer cette inhibition mais aussi la sécurité d'éculizumab.<sup>44,45</sup> De plus, d'après une étude de Loschi et al, les patients traités par éculizumab ont significativement moins d'événements thrombotiques que des patients historiquement non traités, respectivement 4 et 29%.<sup>39</sup>



Une grande partie des patients vivent une vie normale sous Soliris® associé à une antibioprofylaxie.

Au vu de l'efficacité d'éculizumab et étant le premier médicament à traiter spécifiquement l'HPN son service médical rendu ainsi que l'amélioration du service médical rendu ont donc été évalués comme importants. Le prix limite du médicament lors du dépôt de la demande était de 4 026,08 € TTC, pour un flacon de 300 mg selon l'avis économique de la HAS citant le Journal Officiel n°0296 du 19 décembre 2017.<sup>46</sup> Si le patient est en phase d'entretien avec une administration de 900mg de Soliris® tous les 14 jours, nous pouvons supposer que le coût par mois tournerait autour de 24 156 € par mois.

#### b) Ravulizumab (Ultomiris®)

Ravulizumab (Ultomiris®) est un autre inhibiteur du facteur C5 du complément développé par Alexion Pharmaceuticals. Ravulizumab a été développé afin résoudre les inconvénients d'éculizumab, en particulier, sa courte demi-vie et donc son administration fréquente toutes les deux semaines. Le profil pharmacocinétique d'éculizumab a été modifié afin d'obtenir ravulizumab. Des acides aminés ont été substitués permettant le recyclage de la molécule et permettant ainsi à ce nouvel anticorps d'obtenir une demi-vie trois à quatre fois supérieure à éculizumab.<sup>47</sup>

De même qu'éculizumab, il a obtenu une désignation de médicament orphelin aux États-Unis en janvier 2017. En août 2018, ravulizumab a obtenu une « Priority Review » ou « Revue prioritaire » qui permet à une demande d'AMM d'être évaluée en 6 mois au lieu des 10 mois standards. Grâce à cela ravulizumab a été approuvé aux États-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) en décembre 2018.

En Europe, une désignation de médicament orphelin a aussi été obtenue en mai 2016 et la Commission européenne a approuvé le médicament en juillet 2019.<sup>48,49</sup>

A la date de mars 2021, il n'est cependant toujours pas commercialisé en France.<sup>50</sup>

Ravulizumab sera indiqué pour le traitement de l'HPN chez des patients étant stables sous éculizumab depuis au moins 6 mois. La stabilité est définie par un taux de LDH  $\leq 1.5$  fois à la limite supérieure de la normale (LSN). La LSN étant de 246 U/L pour le taux de LDH. La LSN est définie comme le 95ème centile de la population cible.

Il sera administré chez l'adulte tous les deux mois par perfusion intraveineuse uniquement. Il doit aussi être administré par un professionnel de santé et sous surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques ou rénaux. Comme éculizumab, il est soumis à prescription médicale restreinte et sera administré en deux temps. Tout d'abord avec une dose de charge qui sera suivie des doses d'entretien. La posologie de ces deux doses varient entre 2400 et 3600 mg selon le poids du patient. Les effets indésirables fréquemment rapportés sont les céphalées, la diarrhée, des nausées, des vomissements et des rhinopharyngites. Le traitement est à vie et son interruption doit être cliniquement justifiée. Les précautions d'emploi à propos des risques d'infection et la vaccination contre *Neisseria meningitidis* sont similaires à éculizumab.<sup>51</sup>

Deux études de phase III ont démontré la non infériorité d'Ultomiris® comparativement à Soliris® chez des patients naïfs de tout traitement avec un taux de LDH  $\geq 1,5$  fois la LSN (étude 301) et chez des patients précédemment traités par Soliris® (étude 302).<sup>47</sup>

La molécule est en étude pour une future administration hebdomadaire par voie sous-cutanée (SC). Le critère d'évaluation principal de la phase III a été atteint, cependant la collecte des données de sécurité sur un an est toujours en cours. Alexion prévoit donc de soumettre les demandes d'AMM aux États-Unis et en Europe durant le 2<sup>ème</sup> semestre de l'année 2021.<sup>52</sup>

## 2. Médicaments en développement

Pour les autres médicaments en développement, il existe deux classes principales qui inhibent la voie du complément.

Premièrement, il y a les inhibiteurs du complément qui ciblent C5 au niveau terminal (voir Figure 9 Schéma B). Beaucoup de médicaments et biosimilaires sont en cours de développement dans cette catégorie bien qu'éculizumab et ravulizumab soient déjà sur le marché.

L'objectif de ces médicaments est, en plus d'atteindre les mêmes données accomplies par éculizumab, d'améliorer le confort du patient : en ayant un rythme d'administration moins fréquent ou bien en administrant le médicament par voie orale ou sous-cutanée. Les autres médicaments appartenant à cette catégorie ne seront pas décrits ici. Ces molécules en 2019 étaient SKY59 en phase I/II développée par Roche, LFG316 en phase II développée par Novartis, REGN3918 en phase I développée par Regeneron, RA101495 en phase II développée par Rapharma, Coversin en phase II développée par Akari Therapeutics et ALNCC5 en phase II développée par Alnylam Pharmaceuticals.<sup>53</sup>

Deuxièmement, nous avons les inhibiteurs du complément qui ciblent C3, le facteur D, le facteur B ou bien la properdine au niveau proximal (voir Figure 9 Schéma C). Cette catégorie permettrait en bloquant la cascade du complément avant C5 de pouvoir résoudre l'hémolyse extravasculaire médiée par C3 observée chez certains patients traités par éculizumab. A ce jour quatre programmes cliniques sont actifs dont ACH-4471, AMY-101, APL-2 (maintenant pegcétacoplan) et LNP023 qui sont expliqués ci-dessous.

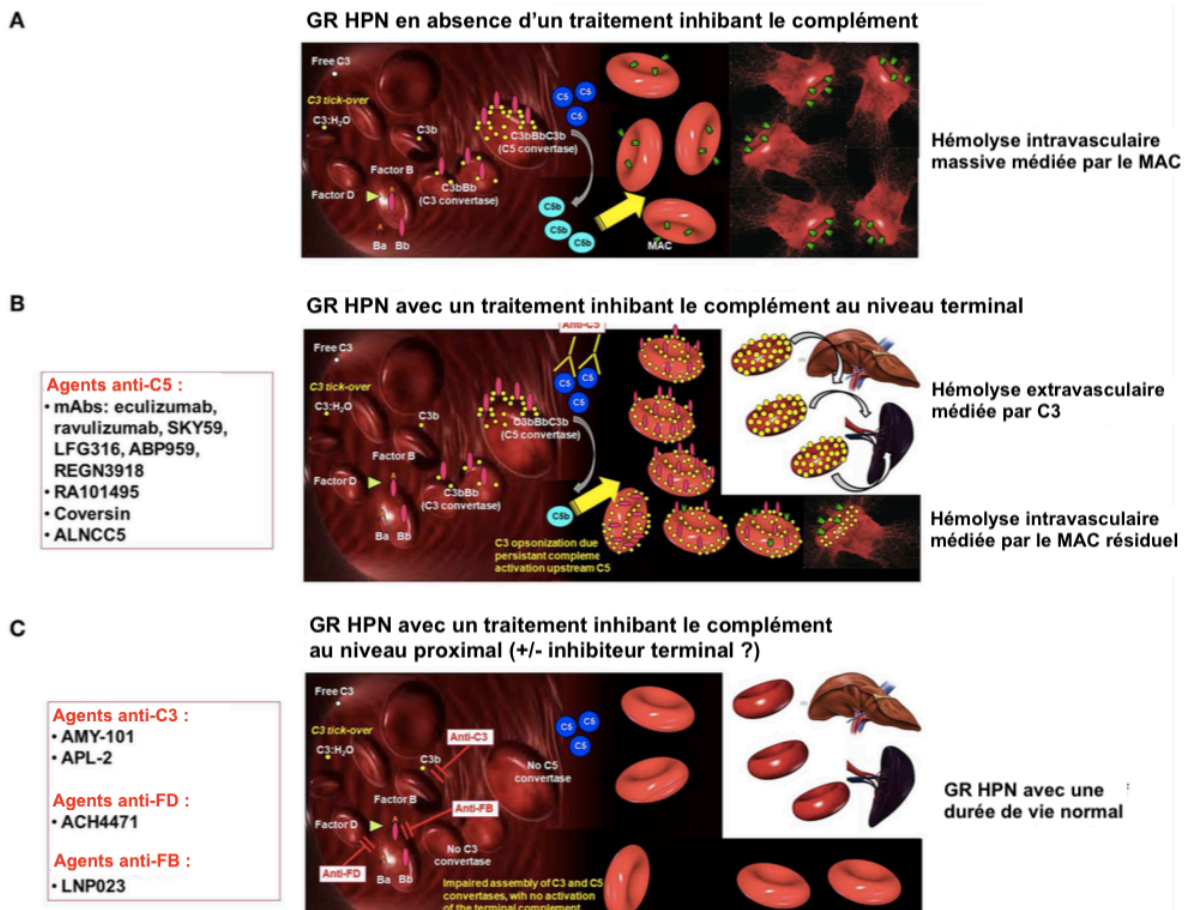


Figure 9. Médicaments sur le marché et en développement dans l'HPN.<sup>54</sup>



a) *Inhibiteur du facteur D : Danicopan (ALXN2040, ACH-4471) et BCX9930*

Tout d'abord, danicopan est une petite molécule inhibitrice du facteur du complément D (FD) développée par l'entreprise Achillion. Cette dernière a été rachetée par Alexion en Janvier 2020.<sup>55</sup>

Danicopan sera administré oralement en supplément d'éculizumab chez les patients qui présentent une réponse sous optimale : c'est à dire chez des patients traités par éculizumab et qui présentent une hémolyse extravasculaire médiée par C3 et nécessitant des transfusions sanguines.

Ce médicament a obtenu en Europe la désignation PRIME (PRIority MEDicines) en Novembre 2019 dans le traitement de l'HPN chez des patients ne répondant pas à un inhibiteur C5. Cette désignation PRIME s'adresse aux médicaments prometteurs pouvant fournir un avantage thérapeutique par rapport aux traitements existants. Le bénéfice potentiel du médicament doit être démontré dès les premiers essais cliniques.<sup>56, 57, 58, 59</sup>

De plus la phase II a obtenu des résultats positifs avec une diminution significative du nombre de transfusions sanguines. La phase III sera donc initiée avant la fin de l'année 2020.

Une deuxième molécule est en développement nommée BCX9930. Cet inhibiteur de FD est en développement en phase I par l'entreprise BioCryst. Il sera administré en monothérapie par voie orale et a obtenu une désignation de médicament orphelin ainsi qu'une désignation « Fast-Track » dans l'HPN. La désignation « Fast-Track » est un programme aux États-Unis pour les maladies graves qui présentent un besoin médical non satisfait ou bien le médicament qui est développé pour cette maladie grave est un antibiotique ou antifongique qui va permettre de traiter des maladies infectieuses mettant en jeu le pronostic vital.

Ce médicament a démontré des effets cliniques bénéfiques envers des patients naïfs de tout traitement lors d'une phase I/II. Des réunions avec la FDA sont prévues fin 2020 afin de discuter de l'avancement de ce programme.<sup>60</sup>

b) *Inhibiteur du facteur B : LNP023*

LNP023 est un petit inhibiteur du facteur du complément B (FB) administré par voie orale qui cible la voie alterne du complément. Similairement aux agents anti-FD comme Danicopan, LNP023 empêche la lyse et l'opsonisation des globules rouges HPN *in vitro*.

Cette molécule développée par Novartis est en étude dans deux essais cliniques de phase II. Dans l'un de ces essais cliniques LNP023 est étudié chez des patients présentant des signes persistants d'hémolyse malgré un traitement par éculizumab.

Les premiers résultats de l'analyse intermédiaire de la phase II, où LNP023 est administré en supplément de Soliris<sup>®</sup>, ont démontré une réduction de la LDH. De plus, le taux d'Hb était supérieur à 12 g/dL chez 80% des patients en l'absence de transfusions sanguines. Après 6 mois de traitement par LNP023 et Soliris<sup>®</sup>, 7 patients sur 10 (soit 70%) sont passés à une monothérapie par LNP023. Le taux d'Hb est resté similaire à celui où LNP023 était en association avec Soliris<sup>®</sup>. Il n'y a pas eu non plus de marqueur ou de symptôme indiquant une hémolyse intravasculaire persistante.

Une deuxième étude de phase II est en cours afin d'étudier LNP023 en monothérapie chez environ 13 patients naïfs de tout traitement par éculizumab et a l'intention de démarrer une phase III plus tard dans l'année.<sup>61,62</sup>

Le dépôt de demande d'AMM en Europe est prévu par Novartis au cours de l'année 2023.<sup>63</sup>

c) *Analogue de la compstatine : AMY-101*

AMY-101 est l'analogue le plus récent de la compstatine tout comme pegcétacoplan qui sera décrit dans la deuxième partie de cette thèse. Une étude de phase I incluant environ 50 participants a été réalisée démontrant la sécurité et la tolérance du peptide administré par voie sous-cutanée toutes les 48h.<sup>64</sup>

Amyndas Pharmaceuticals a annoncé la mise en place d'une phase II afin d'évaluer l'efficacité de cette molécule en tant que monothérapie chez les patients naïfs de tout traitement ou traités par éculizumab mais ayant une réponse sous-optimale. A ce jour, pas de nouvelles informations ont été publiées sur ces essais de phase II.<sup>54</sup>

Afin de résumer les différentes classes de molécules en développement dans l'HPN et leurs phases de développement, un tableau récapitulatif a été élaboré ci-dessous (*voir Tableau 2*) :

Classe	Nom molécule	Phase	Développé par
<b>Inhibiteur au niveau terminal C5</b>	Eculizumab (Soliris®)	AMM -US : mars 2007 -Europe : juin 2007	Alexion Pharmaceuticals
	Ravulizumab (Ultomiris®)	AMM -US : décembre 2018 -Europe : juillet 2019	
	REGN3918	I	Regeneron Pharmaceuticals
	SKY59	I/II	Roche
	LFG316	II	Novartis
	RA101495	II	Rapharma
	Coversin	II	Akari Therapeutics
	ALNCC5	II	Alnylam Pharmaceuticals
<b>Inhibiteur au niveau proximal C3</b>	AMY 101	II	Amyndas Pharmaceuticals
	APL-2 (Pegcétacoplan)	III	Apellis Pharmaceuticals
<b>Inhibiteur du facteur D</b>	Danicopan (ALXN2040/ACH4471)	II	Alexion Pharmaceuticals
	BCX9930	I/II	BioCryst
<b>Inhibiteur du facteur B</b>	LNP023	II	Novartis

Tableau 2. Tableau récapitulatif des différentes molécules en développement dans l'HPN.

## I. Rôle des associations de patients et des patients

Une association de patients est définie comme « *une organisation à but non lucratif se concentrant sur le patient ou bien le soignant (si le patient ne peut pas s'auto-représenter) et représentant une majorité de ses membres au niveau des instances gouvernementales* ». <sup>65</sup>

Leurs valeurs peuvent être au niveau de :

-la représentation : les associations de patients souhaitent que la politique de santé, les programmes ou bien toute initiative aient un impact sur ses patients. Les associations de patients accordent une importance à parler d'une seule voix au nom de leurs patients afin d'assurer une visibilité, une crédibilité et une homogénéité au niveau des politiques de santé ou des programmes.

De plus, l'organisation des associations de patients permet aux autres acteurs du système de santé d'identifier un point de contact pour une maladie ou bien un pays. L'information reçue va être structurée et cohérente.

-la mobilisation : l'implication de chaque personne dans les activités des associations de patients permet un encouragement et un soutien par ces personnes afin de rejoindre la même cause. Cette mobilisation permet d'élargir le champ afin que des personnes non malades se sentent concernées par le problème.

-la responsabilisation : défendre la cause des associations des patients à travers la représentation et la mobilisation permet aux patients d'être acteurs par exemple dans les changements politiques.

Ces valeurs rassemblent ensuite plusieurs actions qui sont effectuées par les associations de patients au niveau de la politique, du développement des capacités et de l'éducation, du soutien des patients et enfin dans la recherche et le développement (voir Figure 10).

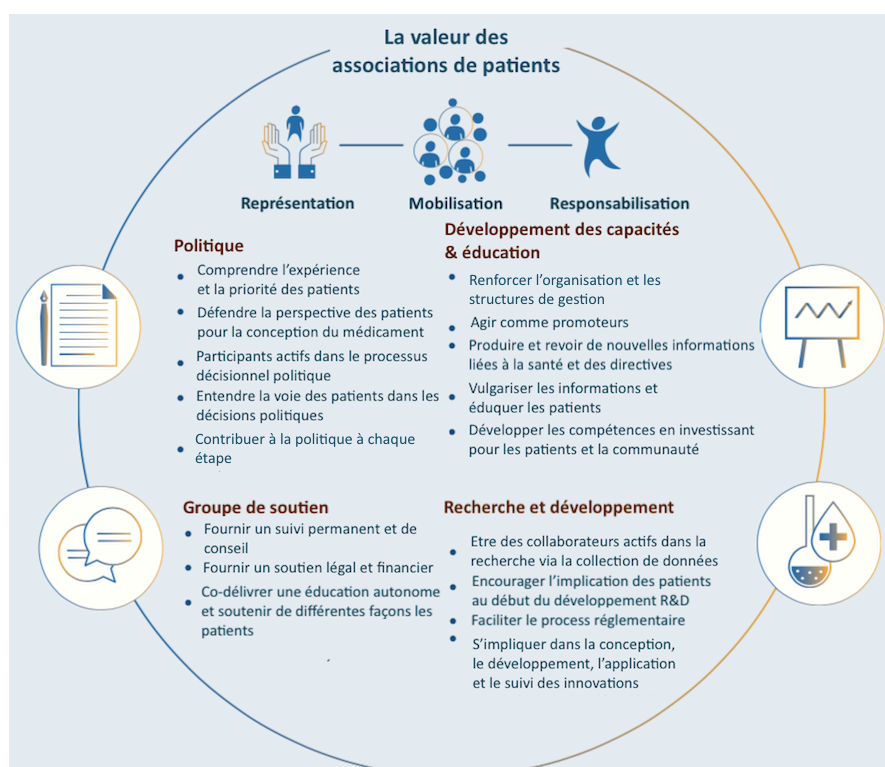


Figure 10. Valeur des associations de patients. <sup>66</sup>

La première valeur de représentation peut-être décrite au sein de l'EMA. Des patients sont membres au niveau des comités scientifiques tels que le comité des médicaments orphelins, le comité pédiatrique ou le comité des thérapies innovantes.

Ils sont aussi présents au niveau du groupe de travail avec les organisations de patients et de consommateurs (PCWP). Cela permet un échange d'information et des problèmes d'intérêts communs entre l'EMA, les patients et les consommateurs.<sup>66</sup>

L'engagement des patients au sein de l'EMA permet de mieux comprendre la vision quotidienne du patient vivant avec une maladie et ainsi réduire les différences retrouvées dans les essais cliniques et les données en vie réelle. Cela augmente aussi la transparence et la confiance vis à vis des patients. Enfin cela améliore la qualité sur les décisions réglementaires prises.

Cette implication des patients est donc un bénéfice réciproque tant pour l'EMA que pour les patients eux-mêmes.

## **J. Un besoin clinique non satisfait**

Soliris<sup>®</sup> est un médicament révolutionnaire et est actuellement le traitement standard afin de traiter l'HPN.

Cependant, plusieurs entreprises pharmaceutiques cherchent à améliorer ce traitement car certains besoins médicaux ne sont pas satisfaits par Soliris<sup>®</sup> comme par exemple une hémolyse intravasculaire persistante ou « Breakthrough hemolysis ».<sup>54</sup>

La légère variabilité de la demi-vie *in vivo* peut causer une hémolyse les jours précédant l'administration de la prochaine dose.

Le LDH est le biomarqueur de l'hémolyse intravasculaire. La plupart des patients sous éculizumab ont une LDH multipliée par 1 à 1.5 par rapport à la LSN avec une haptoglobine indétectable. Une diminution de l'haptoglobine est aussi un signe d'hémolyse car l'haptoglobine se lie à l'Hb libre dans le plasma.

En général, cela peut être évité en augmentant la fréquence d'administration ou en augmentant les doses de Soliris<sup>®</sup>.

La 2ème génération d'inhibiteur C5 avec notamment Ultomiris<sup>®</sup> devrait permettre de résoudre ces hémolyses intravasculaires persistantes. Deux études de phase III comparant ravulizumab à éculizumab ont démontré une diminution de l'incidence des hémolyses intravasculaires persistantes en faveur de ravulizumab. L'étude 301 a recruté 246 patients naïfs de tout traitement et l'étude 302 a recruté 195 patients traités par éculizumab. Ces deux études dénombrent respectivement pour ravulizumab et éculizumab 4.0% (n=5) vs 10.7% (n=13) et 0% (n=0) vs 5.1% (n=5) de patients ayant eu une hémolyse intravasculaire persistante.<sup>67</sup>

Une hémolyse extravasculaire médiée par le facteur du complément C3 est aussi un besoin clinique non satisfait par Soliris<sup>®</sup>.<sup>68</sup>

Lors du traitement par éculizumab, la voie proximale du complément n'est pas inhibée. Les globules rouges ayant des clones HPN vont donc se lier au facteur C3 du complément et devenir la cible potentielle des macrophages. L'hémolyse extravasculaire qui résulte de cette phagocytose peut être plus ou moins sévère et diminuer les bénéfices cliniques d'éculizumab.

L'impact clinique de cette anémie sur la qualité de vie et sur l'endommagement des organes à long-terme n'a pas été assez étudié. L'hémolyse extravasculaire va être problématique lorsqu'elle est la cause d'une anémie persistante ou des transfusions sanguines effectuées chez le patient.

Un article de 2017 publié par McKinley reprenant des données rétrospectives sur 70 hommes et 71 femmes a démontré que 72% des patients présentaient un taux d'Hb inférieur à 12g/dL (et donc restaient anémiques) malgré un traitement par Soliris®. Durant les 12 derniers mois 51 des patients (soit 36%) ont reçu au moins une transfusion et 23 patients (16%) ont reçu 3 transfusions ou plus.<sup>68</sup>

La présence d'hémolyse extravasculaire a été démontré chez 141 patients par la présence d'un taux variable de facteur C3 du complément sur les globules rouges.

L'administration fréquente par voie IV de Soliris® qui doit être effectuée par un professionnel de santé toutes les deux semaines est aussi contraignante. Cette administration fréquente sera résolue avec Ultomiris® qui sera administré par voie IV toutes les huit semaines pour les adultes.

Enfin, le polymorphisme du complément tel que le polymorphisme p.Arg885His sur le facteur C5 empêche éculizumab d'être efficace chez certains patients.<sup>69</sup>

Pour conclure éculizumab a révolutionné le traitement de l'HPN en augmentant la survie des patients. Il est devenu le traitement standard dans l'HPN. Cependant, certains patients ont une réponse faible à ce traitement avec une persistance des hémolyses et donc une nécessité d'effectuer des transfusions sanguines.

Il n'y a actuellement aucun médicament sur le marché permettant de traiter l'hémolyse extravasculaire. L'utilisation chronique de stéroïdes est fortement déconseillée en raison de son inefficacité et de ses effets indésirables à long terme. La splénectomie pourrait améliorer cette condition mais n'est pas considérée comme un traitement standard.

L'hémolyse extravasculaire reste donc un besoin non satisfait et l'inhibition du facteur C3 du complément peut-être une bonne stratégie thérapeutique afin d'améliorer le traitement de l'HPN. De même l'administration par voie IV peut être modifiée avec une administration orale ou par voie sous-cutanée améliorant ainsi le confort pour certains patients.

Enfin il faut aussi savoir qu'éculizumab est un des médicaments les plus cher au monde. Par exemple aux États-Unis, il peut atteindre jusqu'à 600 000 dollars par patient et par an.<sup>70</sup> Celui-ci n'est pas remboursé ou bien n'est pas accessible à tous les patients.

Au vu de ce besoin persistant chez certains patients, plusieurs entreprises pharmaceutiques sont à la recherche d'un meilleur traitement que Soliris® ou bien de pouvoir combler le besoin qui persiste avec Soliris®. Un de ces possibles traitement est pegcétacoplan de l'entreprise Apellis avec pegcétacoplan.

## II. Le développement de pegcétacoplan

Cette deuxième partie aborde le développement d'une molécule permettant de traiter l'HPN de façon plus approfondie, elle se nomme pegcétacoplan. Dérivant de la compstatine elle inhibe le facteur C3 du complément, qui est le point de convergence de toutes les voies d'activation du complément. Ce médicament inhibe donc l'hémolyse intravasculaire médiée par C5 mais aussi l'hémolyse extravasculaire médiée par C3b. Cette dernière n'est pas ciblée par le traitement standard qui est Soliris®.

Les résultats des études pré-cliniques de pegcétacoplan ont démontré la sécurité du médicament permettant son passage en phase clinique. Ensuite, deux études de phase I, PADDOCK et PHAROAH ont permis de démontrer la sécurité et tolérance de pegcétacoplan chez des volontaires sains.

Les études de phase III comme PEGASUS, ont permis de justifier l'indication de pegcétacoplan en deuxième ligne de traitement pour des patients ne répondant pas à Soliris®.

Actuellement en phase 3, les demandes d'autorisation de mise sur le marché ont été déposées en Europe et aux États-Unis. La FDA a approuvée pegcétacoplan sous le nom de Empaveli® le 14 mai 2021 pour les patients naïfs de tout traitement ainsi que les patients traités précédemment par Soliris® ou Ultomiris®. La réponse de l'EMA devrait être annoncée en 2021. L'administration de ce médicament s'effectuera en auto-administration par voie sous-cutanée grâce à un dispositif localisé sur l'abdomen.

### A. Développement d'un médicament dans une maladie rare

Le développement d'un médicament se déroule en plusieurs étapes. Dès lors qu'une molécule possède un intérêt, un brevet sera déposé. La recherche et le développement dure environ 10 ans en criblant 10 000 molécules mais qu'une seule molécule sera sélectionnée pour devenir un médicament (voir Figure 11).

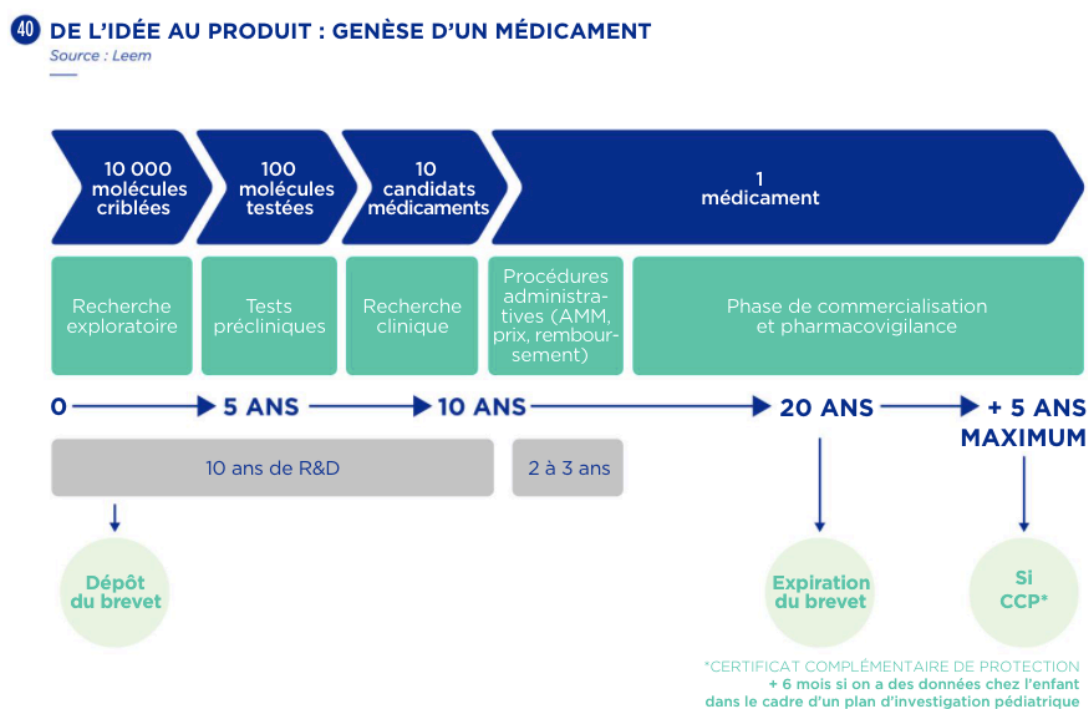


Figure 11. Genèse d'un médicament.<sup>71</sup>

Les études précliniques se caractérisent par l'étude de l'activité pharmacologique, du profil pharmacocinétique et de la toxicologie du médicament.

Les essais cliniques se déroulent en trois phases :

- phase I chez des sujets sains afin de déterminer la sécurité du médicament ;
- phase II chez un petit nombre de patients malades afin de déterminer l'efficacité du médicament ;
- phase III pour s'assurer de la sécurité et efficacité du médicament chez un plus grand nombre de patients malades. Elle permet aussi de se rapprocher des conditions habituelles d'utilisation des traitements.

Pour les maladies rares, le recrutement de patients pour les essais cliniques est plus compliqué puisque peu de patients sont atteints par ces maladies. Afin de surmonter cela, plusieurs centres de recherche ou équipes peuvent collaborer.<sup>72</sup>

Il est aussi possible pour un médicament de demander la désignation pour médicament orphelin durant son développement. Cela peut apporter plusieurs avantages tels qu'une exclusivité de marché durant au moins 10 ans, des avis scientifiques de l'EMA à des coûts réduits ainsi qu'une réduction des frais administratifs durant la procédure.<sup>73</sup>

Si toutes ces étapes sont franchies, le médicament devra ensuite soumettre une demande d'AMM aux différentes autorités de santé. Une fois le médicament autorisé sur un marché, il faudra négocier le prix et le remboursement de celui-ci.<sup>71</sup>

## B. Mécanisme d'action et de formulation

Pégécétacoplan provient de la pégylation de la molécule APL-1 (précédemment nommée POT-4 ou 4(1MeW)7W), qui elle-même dérive de la compstatine. La compstatine est un inhibiteur du facteur C3 du complément qui est le point de convergence de toutes les voies d'activation du complément (voir Figure 12).

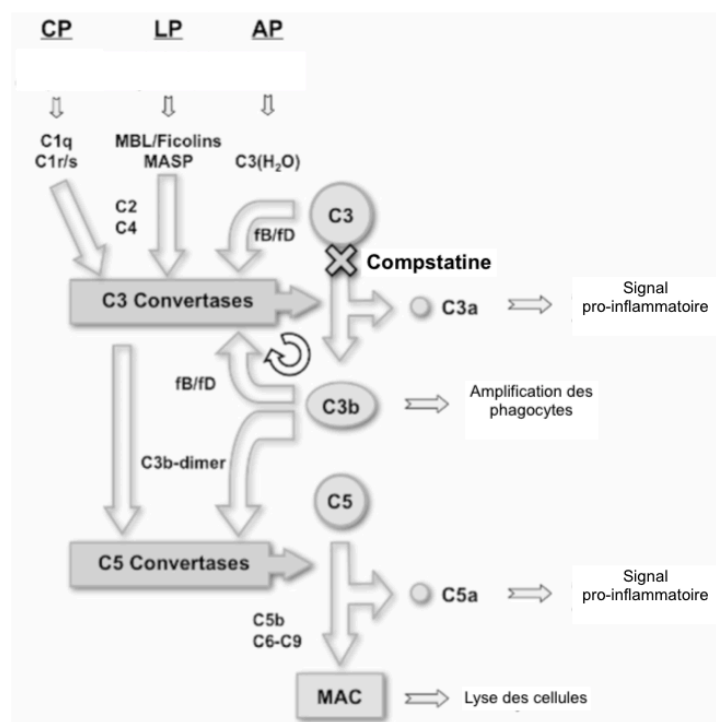


Figure 12. Inhibition par la compstatine (CL= Voie Classique, LP=Voie des Lectines et AP= Voie Alterne).<sup>74</sup>



La compstatine a été découverte pour la première fois par le professeur John Lambris à l'université de Pennsylvanie. C'est une technique de « phage display » qui a été utilisée avec un criblage des banques de peptides. Parmi les clones qui ont été obtenus lors de ce criblage, le clone 9 a été isolé, celui-ci se lie de façon sélective aux facteurs C3, C3b et C3c du complément (voir Figure 13). Une sous-séquence cyclique de 13 acides aminés du clone 9 a été identifiée, celle-ci garde son activité inhibitrice même si elle est tronquée du peptide original, c'est la compstatine.<sup>75</sup>

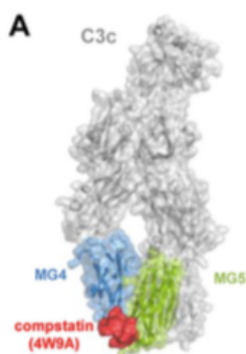


Figure 13. Structure du complexe C3c-Compstatine.<sup>76</sup>

Plusieurs analogues optimisés de la compstatine ont ensuite été identifiés dont APL-1 qui fait partie de la 3<sup>ème</sup> génération d'analogues. Cette molécule a une puissance d'inhibition 264 fois plus importante que la compstatine.

Cependant, la problématique d'APL-1 est qu'étant un petit peptide, il présente des problèmes de stabilité et de solubilité. Plusieurs méthodes ont été utilisées afin d'améliorer ses caractéristiques et pouvoir traiter des maladies chroniques et/ou systémiques liées à la médiation du complément.

C'est ainsi que pegcétacoplan aussi appelé APL-2 a été obtenu par pégylation (voir Figure 14).

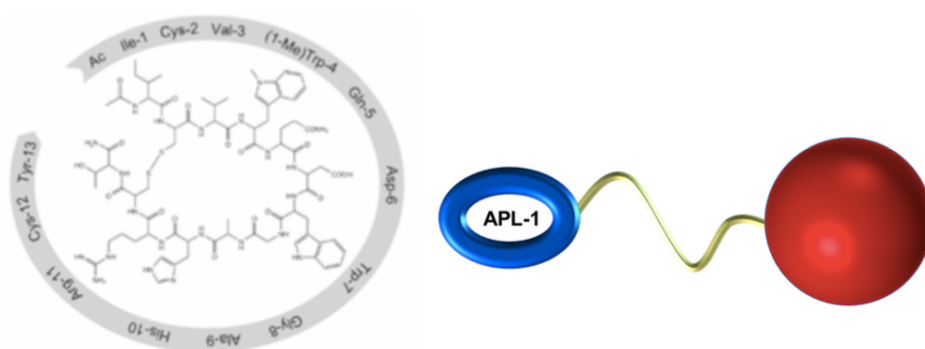


Figure 14. Structure d'APL-1 (gauche) et d'APL-2 (droite).<sup>74,77</sup>

Cette chaîne de polyéthylène glycol appelée aussi PEG est flexible et offre à pegcétacoplan deux avantages. Le premier est une demi-vie augmentée permettant :

- une réduction du nombre d'administration et de la douleur associée à ces injections ;
- une durée de vie plus longue dans la circulation sanguine.

Le deuxième avantage est une meilleure solubilité permettant un meilleur passage dans la circulation sanguine.



La pégylation offre des avantages mais à l'inverse une des problématiques est l'encombrement stérique. Cela peut réduire l'accès au site actif et donc diminuer la réponse thérapeutique.<sup>78</sup>

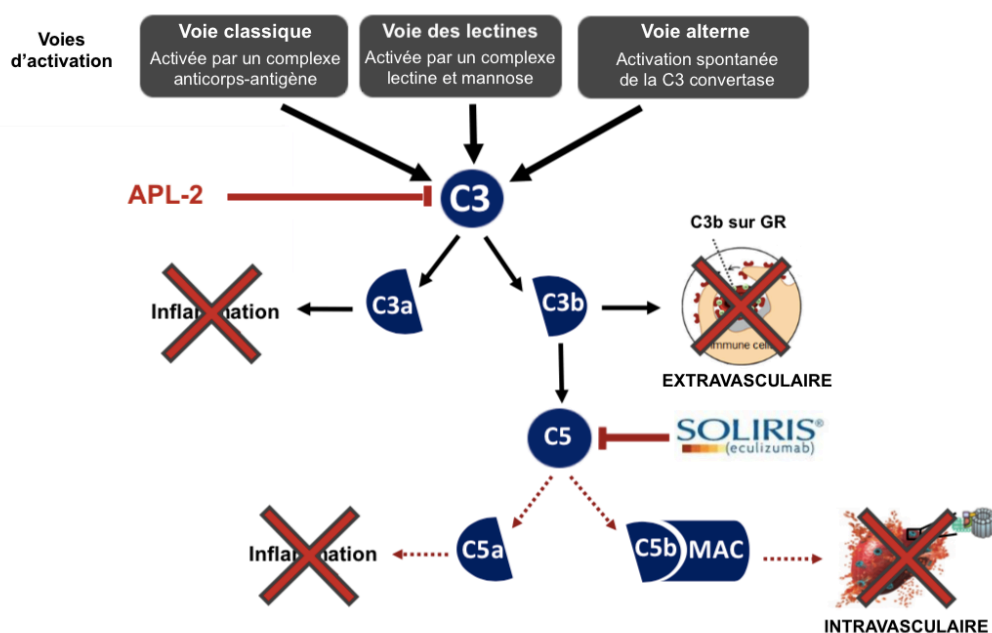


Figure 15. Mécanisme d'action d'APL-2.<sup>77</sup>

Pegcétacoplan est donc un peptide cyclique conjugué avec une chaîne PEG se liant spécifiquement à C3 et C3b.<sup>79</sup> Cette liaison permet d'inhiber l'hémolyse intravasculaire médiée par C5 mais aussi l'hémolyse extravasculaire médiée par C3b qui n'est pas ciblée par Soliris® (voir Figure 15).

Apellis Pharmaceuticals a donc décidé de développer pegcétacoplan dans l'HPN. A la suite de la formulation de la molécule et de tests galéniques favorables, les tests précliniques sont réalisés.

### C. Développement pré-clinique

Le développement préclinique est essentiel car il détermine si un potentiel médicament va continuer à être développé et être étudié dans les essais cliniques. Ce développement préclinique va aussi permettre de valider la première administration chez l'homme. C'est à dire qu'il va identifier la fourchette de doses à administrer chez l'homme avec une dose initiale sûre et une dose maximale sûre. De plus, il va permettre de faciliter la planification des essais cliniques comme par exemple la surveillance d'un organe précis.<sup>80</sup>

En général les études *in vivo* étudient l'activité pharmacologique (mécanismes d'interaction entre une substance active et l'organisme), le profil pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) et la toxicologie du médicament. Ces études précliniques vont être adaptées selon les caractéristiques du médicament. Les décisions seront justifiées et expliquées lors de la soumission du dossier.

Les tests nécessaires pour une première administration chez l'homme et concernant une nouvelle entité chimique sont décrits ci-dessous. Ceux-ci proviennent du Conseil international pour l'harmonisation (ICH) M3 (R2). Cette ICH M3 (R2) décrit les tests non cliniques de sécurité pour passer ensuite à une administration chez l'homme et en vue d'une AMM.

D'autres tests peuvent aussi être considérés tels que la tolérance locale, les études de toxicité chez l'animal juvénile, l'immunotoxicité, la photosensibilité, la dépendance, les combinaisons avec d'autres médicaments, les risques du médicament sur l'environnement (*voir Tableau 3*).

<b>Type d'étude</b>	<b>Intérêt de l'étude</b>	<b>Description</b>
<b>Pharmacologie de sécurité</b>	Identifier les effets indésirables sur les fonctions physiologiques vitales	Étude des effets sur le système nerveux central, cardiovasculaire et respiratoire. Ces tests sont aussi appelés les tests primordiaux
<b>Toxicité à dose répétées (avec toxicocinétique)</b>	Évaluer la toxicité du médicament à des doses répétées	Test sur deux espèces (rongeur et non rongeur)
<b>Génotoxicité</b>	Détecter des interactions potentielles avec l'ADN ou les chromosomes responsables de l'induction de mutations génétiques et/ou de lésions chromosomiques.	Test de mutation bactérienne (essai clinique avec une dose unique) Test <i>in vitro</i> d'aberration chromosomique (essai Clinique avec doses multiples)
<b>Toxicité reproductive</b>	Évaluer la toxicité du médicament sur le développement et les fonctions reproductrices	Adapté à la population des essais cliniques : -homme et femme en âge de procréer – histopathologie pour les études de toxicité à doses répétées -femmes enceintes – tous les tests de l'ICH S5 (R2)
<b>Études non cliniques obligatoires pour le développement clinique</b>		
<b>Pharmacologie de sécurité</b>		Suivi et tests additionnels aux tests primordiaux si nécessaire
<b>Toxicité à dose répétées (et toxicocinétiques)</b>		Deux espèces (rongeurs et non rongeurs) Durée de l'étude égale au dosage dans les essais cliniques
<b>Toxicité reproductive (ou reprotoxicité)</b>		Varie selon la population et la taille de l'essai clinique : -fertilité masculine et féminine avant phase III -toxicité embryo-fœtale préliminaire (jusqu'à 150 femmes en âge de procréer durant 3 mois) -toxicité embryo-fœtale finale (inclusion femmes en âge de procréer)
<b>Génotoxicité</b>		Tests complets de l'ICH S2(R1), deux options Les deux options incluent un test de mutation bactérienne et un test <i>in vivo</i> chez les mammifères.
<b>Carcinogénicité</b>	Évaluer si le médicament est à l'origine de cancers	Si nécessaire

Tableau 3. Étude non cliniques obligatoires pour les premières doses d'administration chez l'homme. <sup>80,81</sup>

Le conseil international pour l'harmonisation a mis en place plusieurs directives tel que ICH S2, S5, S7 afin de guider les entreprises pharmaceutiques dans le développement précliniques.

- La ligne directrice ICH S2 (R1) décrit les tests de génotoxicité ainsi que l'interprétation des données pour les produits pharmaceutiques à usage humain.<sup>82</sup>
- L'ICH S7B décrit l'évaluation non clinique d'un potentiel allongement de l'intervalle QT.<sup>83</sup>
- L'ICH S5 est une ligne directrice à propos de la reprotoxicité et la détection d'une toxicité de reproduction pour les humains.<sup>84</sup>

Les études précliniques de pegcétacoplan ont été conduites chez le singe cynomolgus, le lapin blanc de Nouvelle-Zélande ainsi que des rats Sprague-Dawley CD. Plusieurs tests ont été effectués, ceux-ci sont détaillés ci-dessous.<sup>77</sup>

Premièrement, des études de pharmacologie de sécurité ont été conduites chez le singe.

Un changement significatif de l'amplitude du courant hERG n'a pas été observé, et ce pour l'ensemble des concentrations testées c'est à dire de 1 à 300µM.

De plus, conformément à la directive ICH S7B, un test de télémétrie cardiopulmonaire a été effectué. Ce test réalisé chez le singe cynomolgus a évalué la fonction cardiovasculaire dont l'allongement de l'intervalle QT. L'allongement de l'intervalle QT traduit d'une repolarisation ventriculaire retardée ce qui est un indicateur du risque potentiel d'arythmie. Pegcétacoplan a été administré à plusieurs doses dont la plus grande était de 140 mg/kg et il n'y a pas eu d'observation au niveau cardiaque.

Deuxièmement, une batterie complète de tests de génotoxicité a été menée en suivant les recommandations de la directive S2 des ICH.

Il existe deux options de tests standard à effectuer afin d'évaluer la génotoxicité d'un médicament :

- l'option n°1 : un test de mutation bactérienne, un test *in vitro* d'aberration chromosomique ou un test *in vitro* du lymphome de souris TK et un test *in vivo* de génotoxicité ;
- l'option n°2 : un test de mutation bactérienne et un test *in vivo* de génotoxicité sur deux tissus différents.

Apellis Pharmaceuticals a choisi la première option en effectuant un test d'Ames, un test *in vitro* du lymphome de souris TK et un test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Ces trois tests sont décrits dans les lignes directrices de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) : essai n° 471 : essai de mutation réverse sur des bactéries ; essai n° 490 : essai *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant le gène de la thymidine kinase (TK) et l'essai n° 487 : essai *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères.<sup>85,86,87</sup>

Ce test d'Ames est un test qui met en évidence des mutations géniques. Il utilise des souches bactériennes comme *Salmonella typhimurium* ou *E.Coli* porteuses de mutations qui sont incapables de synthétiser un acide aminé indispensable tel que de l'histidine ou du tryptophane. Si la substance est potentiellement mutagène et par conséquent peut aussi être carcinogène, il y aura apparition de bactéries qui pourront de nouveau synthétiser un de ces deux acides aminés.

Ensuite, le test *in vitro* du lymphome de souris TK permet de détecter des mutations induites par des substances chimiques. La cytotoxicité est déterminée en mesurant la survie ou croissance relative totale des cultures après la période de traitement. Après un temps approprié d'incubation, les colonies sont comptées.

Enfin, le test du micronoyau *in vivo* chez la souris consiste à détecter les dommages induits aux chromosomes par pegcétacoplan. Ce test détecte les effets clastogènes et aneugènes des cellules qui ont subi une division cellulaire au cours ou après l'exposition à une substance d'essai.

Lors de ces trois tests, Apellis n'a pas observé d'effet génotoxique de pegcétacoplan.

Troisièmement, des tests de reprotoxicité ont été effectués afin d'éviter certaines malformations sur la fertilité lors du développement embryonnaire en péri- et post- natalité. Ces tests sont réglementés dans la partie S5 des ICH « Toxicité de la Reproduction ». Les lignes directrices de l'OCDE décrivent l'essai n°443 : étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération.<sup>88</sup> Pegcétacoplan a été étudié en sous-cutané chez le rat et le lapin à des doses de 1 ; 3,5 ; 7 et 28 mg/kg/j. Il n'y a pas eu d'effet tératogène décelé durant ces études.

Quatrièmement, les études de toxicité à doses répétées ont été effectuées par voie SC et IV pendant 28 jours chez le singe et le lapin. Les doses testées par voie SC étaient : 0,25 ; 1 ; 3 ; 7 ; 28 ; 140 mg/kg/j et par voie IV 2x42 mg/kg.

Ces études de toxicité sont décrites dans les mêmes lignes directrices que les études de toxicité en dose unique c'est-à-dire les ICH M3 (R2).<sup>89</sup>

Pour la voie SC une vacuolisation des macrophages lors de doses supérieures ou égales à 3 mg/kg/j a été observée.

Les conséquences de la vacuolisation dues aux molécules pégylées ne sont pas encore élucidées. La formation de vacuoles dans une cellule ou un tissu dépend de plusieurs facteurs comme l'activité pharmacologique du médicament, la biodistribution, la taille de la molécule, la taille du PEG, la durée du traitement etc...

A ce jour, aucun effet néfaste des biomédicaments pégylés qui sont sur le marché et dont une vacuolisation avait été observée durant les études de toxicologie, n'a été observé chez l'humain.

Selon les données présentes dans le domaine public, la vacuolisation d'un tissu ne doit pas forcément être considérée comme entraînant des effets néfastes quand les vacuoles sont situées au niveau des phagocytes comme c'est le cas ici. C'est à dire tant que les phagocytes ne déforment pas le tissu, qu'il n'y a pas d'anomalie fonctionnelle ou bien des biomarqueurs indiquant une blessure.

Les macrophages ayant pour rôle de phagocyter les débris cellulaires et les agents pathogènes, une vacuolisation est considérée comme une réponse physiologique normale.

L'évaluation de l'impact que peut avoir la vacuolisation causée par des biomédicaments pégylés qui est observée durant les études de toxicologie est un challenge pour les entreprises et les autorités de santé.

A l'heure actuelle il n'y a pas de critère histologique standard permettant de classer la sévérité d'une vacuolisation au niveau des tissus animaux causée par un biomédicament pégylé. Ces critères standards pourraient cependant permettre de faciliter les comparaisons entre les études précliniques ayant plusieurs pégylations ou bien de plusieurs entreprises pharmaceutiques ou de plusieurs pathologistes.<sup>90</sup>

Enfin, une dégénération minimale des tubules rénaux a aussi été observée lorsque la dose était supérieure ou égale à 28 mg/kg/j.

De plus, une étude de doses répétées chroniques de 1 ; 7 et 28 mg/kg/j durant 9 mois chez le singe et 6 mois chez le lapin a donné des résultats similaires à l'étude ayant duré 28 jours.<sup>91</sup>

Il y a donc plusieurs études précliniques qui ont été effectuées afin de pouvoir réaliser la première administration à l'homme avec pegcétacoplan puis pour passer en phase II et enfin en phase III (voir Figure 16).

### Ligne Directrice ICH M3(R2) (Dec 2009)

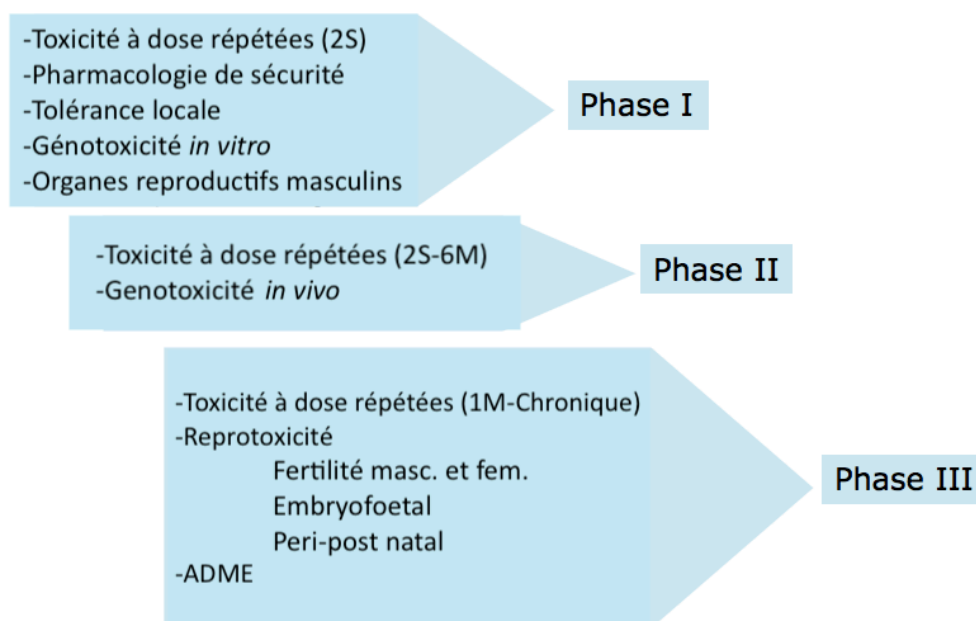


Figure 16. Ligne Directrice ICH M3(R2). S=Semaines M=Mois. <sup>92</sup>

Les résultats de ces études pré-cliniques démontrent la sécurité de pegcétacoplan. Cela a permis son passage en phase clinique.

#### D. Développement clinique

Plusieurs études cliniques ont été réalisées par Apellis Pharmaceuticals dans l'HPN : les études PADDOCK et PHAROAH pour la phase Ib, l'étude PALOMINO pour la phase II et l'étude PEGASUS ainsi que l'étude PRINCE pour la phase III. PEGASUS s'est déroulée dans 53 centres d'investigation à travers le monde.

Certaines de ces études ont pour critères de jugement la variation du taux d'Hb, d'haptoglobine ou de LDH. Ces trois marqueurs sont des signes d'hémolyse qui permettent d'évaluer la persistance des hémolyses intra ou extravasculaires.

Un des critères d'inclusion commun dans ces études est la vaccination contre *Neisseria meningitidis*, le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) et l'*Haemophilus influenzae*.

Cette vaccination est obligatoire pour tous les traitements avec un inhibiteur du complément comme avec Soliris®. Le complément étant un mécanisme de défense de notre corps. Il joue un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre les infections. Son inhibition augmente donc le risque d'infection. Il se peut qu'il y ait un risque plus important avec pegcétacoplan dû à son mécanisme d'action. Pegcétacoplan inhibe le complément de façon plus proximale que Soliris®. Pour rappel pegcétacoplan inhibe au niveau du facteur C3 alors que Soliris® inhibe au niveau du facteur C5. Cette information devra donc être mentionnée dans le plan de gestion des risques (PGR).

## 1. Études de phase I

Dans un premier temps, des études phase I ont permis de démontrer la sécurité et tolérance de pegcétacoplan chez des volontaires sains. Les patients ont été suivis durant 43 jours pour les doses uniques et jusqu'à 84 jours pour les doses multiples.

Ces études en double-aveugle, contre placebo avaient pour objectif d'évaluer la sécurité, tolérance, pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) de pegcétacoplan en administration unique et multiple par voie sous cutanée chez des volontaires sains. Aucun événement indésirable grave (EIG) ou événement indésirable imputable au traitement conduisant à une cessation du traitement n'a été observé.

Les données de pharmacocinétiques des études ont été utilisées pour le développement d'un modèle PK/PD permettant de choisir la dose optimale pour les autres études cliniques.<sup>93</sup>

La dose proposée qui est de 1080 mg administrée deux fois par semaine (soit équivalent à 309mg par jour) par voie cutanée permettrait d'obtenir une réponse du taux d'hémoglobine presque maximale.

### a) Étude 101

L'étude 101 est une étude de phase I, en double-aveugle, randomisée à doses multiples croissantes administrant une ou deux fois par semaine pegcétacoplan chez des volontaires sains.<sup>94</sup>

Cette étude avait pour objectif d'étudier la sécurité, tolérance et pharmacocinétique de pegcétacoplan à plusieurs doses administrées quotidiennement, une ou deux fois par semaine chez 40 patients sains. Cette étude était constituée de 4 cohortes :

- la cohorte 1 : Administration quotidienne de 360 mg de pegcétacoplan pendant 28 jours (5 patients dont un placebo) ;
- la cohorte 2 : Administration deux fois par semaine de 1300 mg de pegcétacoplan pendant 28 jours (5 patients dont un placebo) ;
- la cohorte 3 : Administration hebdomadaire de 2600 mg de pegcétacoplan pendant 28 jours (6 patients dont deux placebo) ;
- la cohorte 4 : Administration deux fois par semaine de 1080 mg pendant 28 jours (16 patients divisés en quatre groupes) ;
- la cohorte 5 : Administration deux fois par semaine de 1080 mg pendant 28 jours utilisant un infuseur portable (8 patients divisés en deux groupes).

Il n'y a pas eu d'observation d'une grande différence à propos de la concentration moyenne, minimale et maximale entre les différentes cohortes après avoir pris en considération les déviations standards. Les résultats de cette étude soutiennent l'administration d'une dose de 1080 mg en phase 3.

Dans un deuxième temps, deux études de phase Ib, PADDOCK et PHAROAH ont été réalisées.

### b) PADDOCK

PADDOCK est une étude pilote de phase Ib qui avait pour objectif d'étudier la sécurité, tolérance, efficacité et pharmacocinétique de pegcétacoplan. Les patients atteints d'HPN et qui sont naïfs de tout traitement par éculizumab se voient administrés durant 1 an pegcétacoplan par voie sous-cutanée en doses multiples ascendantes (MAD).

Les critères principaux d'inclusion pour cette étude sont :

- des patients atteints d'HPN (clones globules blancs > 10%) ;
- un taux de LDH > 2x LSN ;
- des patients nécessitant au moins une transfusion au cours des 12 derniers mois précédant le recrutement clinique ;

- une numération plaquettaire > 30 000 / mm<sup>3</sup> ;
- une quantité de neutrophiles > 500/ μL.

L'étude a été réalisée en ouvert avec deux cohortes. La première cohorte à une dose de 180 mg comprenant deux patients et une dose de 270 mg pour la cohorte 2 comprenant vingt patients. Pour cette cohorte 2, la dose pouvait être augmentée jusqu'à 360 mg par jour si besoin (voir Figure 17).<sup>95</sup>



Figure 17. Design de l'étude PADDOCK.<sup>95</sup>

Les résultats présentés après 169 jours de traitement ont démontré qu'une dose de 270 mg en monothérapie permet une normalisation des taux d'Hb, LDH, bilirubine totale et réticulocytes. Le taux moyen d'Hb a augmenté de 8,0 g/dL au jour 1 à 10,8 g/dL au 29<sup>ème</sup> jour, atteignant une valeur moyenne de 12,2 g/dL lors du 85<sup>ème</sup> jour. Quant au taux de LDH, au nombre de réticulocytes et au taux de bilirubine totale ; ceux-ci ont atteint des valeurs normales lors du 29<sup>ème</sup> jour pour respectivement 95%, 79% et 95% des patients (voir Figure 18).

L'inhibition de C3 par pegcétacoplan permettrait donc bien une réduction de l'hémolyse intra- et extra-vasculaire.

	Jour 1	Jour 29	Jour 85
Hémoglobine (g/dL)	<b>8.0 ± 0.6</b>	<b>10.8 ± 0.7</b>	<b>12.2 ± 0.5</b>
Lactate déshydrogénase (LDH) <sup>a</sup>	<b>2416 ± 237</b> (9.7 x ULN)	<b>184 ± 18</b> (0.7 x ULN)	<b>271 ± 13</b> (0.9 x ULN)
Numération réticulocytaire absolue (x10 <sup>9</sup> /L) <sup>b</sup>	<b>198.6 ± 14.1</b> (2.0 x ULN)	<b>81.4 ± 13.3</b> (0.8 x ULN)	<b>101.8 ± 7.6</b> (1.0 x ULN)
Bilirubine (μmol/L)	<b>41.6 ± 6.3</b> (2.0 x ULN)	<b>10.3 ± 1.5</b> (0.5 x ULN)	<b>14.0 ± 1.4</b> (0.7 x ULN)

a ULN = 250 IU/L  
b ULN = 100 x 10<sup>9</sup>/L

Figure 18. Résultat des données cliniques avant et après traitement.<sup>95</sup>

La dépendance aux transfusions sanguines était un critère d'inclusion avec 17 patients qui ont reçu au moins une transfusion durant les 12 mois avant le screening. Durant l'étude seulement 4 patients ont été transfusés. Deux des quatre patients ont été transfusés durant les deux premières semaines de traitement, c'est à dire avant l'état d'équilibre du médicament. Le 3<sup>ème</sup> patient n'était pas observant tandis que pour le 4<sup>ème</sup> patient son HPN a évolué en anémie aplasique sévère.

A propos des données de sécurité et de tolérance du médicament, il n'y a pas eu d'infection significative ou d'évènement thromboembolique. Il faut cependant noter qu'un patient ayant



eu une HPN évoluant en anémie aplasique a été retiré de l'étude ainsi qu'un patient ayant une progression d'une tumeur sous-jacente.<sup>95</sup>

### c) PHAROAH

Cette deuxième étude avait pour objectif de démontrer la sécurité, tolérance, PK et PD de pegcétacoplan en tant qu'adjuvant du traitement de référence c'est à dire de Soliris®. Les patients recrutés étaient sévèrement anémiques ou dépendants des transfusions malgré un traitement par Soliris®.

Cette étude comporte quatre cohortes. Les deux premières cohortes ont eu une seule administration de 25 mg et 50 mg respectivement. Les patients de la cohorte 3 (n=2 patients) ont eu une administration quotidienne de 180 mg pendant 4 semaines. Les patients de la cohorte 4 (n= 6 patients) ont eu une administration quotidienne de 270 mg jusqu'à 729 jours. Il était aussi possible d'augmenter les doses entre 360 mg jusqu'à 440 mg par jour à partir du 28<sup>ème</sup> jour pour la cohorte 4.<sup>94</sup>

Dans un premier temps, les patients ont été traités avec une bithérapie pegcétacoplan/éculizumab afin d'analyser le bénéfice de pegcétacoplan apporté au traitement de référence. Dans un second temps, l'arrêt du traitement éculizumab a pu être envisagé afin de ne retenir que la monothérapie par pegcétacoplan (voir Figure 19).

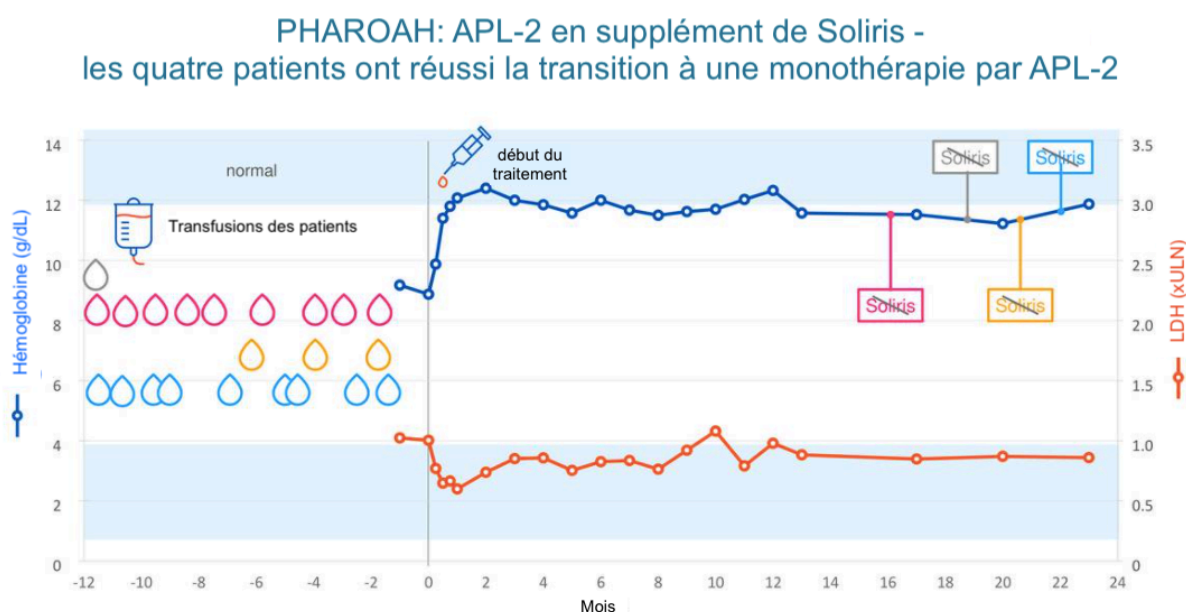


Figure 19. Étude PHAROAH. <sup>96</sup>

Deux des six patients de la quatrième cohorte ont été retirés de l'étude. Cela s'explique par des comorbidités associées à l'IMC pour un patient et par une grossesse pour un autre patient. Les quatre autres patients ont continué l'étude pendant 32 semaines. Le co-traitement de pegcétacoplan avec éculizumab a permis une amélioration du taux d'Hb ainsi que des autres marqueurs de l'anémie comme le taux de LDH. Aucun de ces patients n'a eu besoin de transfusion sanguine pendant la période de co-traitement qui a duré de 17 à 20 mois.

L'arrêt du traitement par éculizumab a ensuite été effectué chez ces quatre patients. Le taux d'Hb et des réticulocytes a été amélioré durant le deuxième temps (arrêt du traitement par éculizumab afin de ne retenir que la monothérapie par pegcétacoplan) en comparaison aux valeurs de référence lors du premier temps de l'étude (patients traités avec une bithérapie pegcétacoplan/éculizumab). De même, le taux de LDH était en dessous de la limite supérieure de la normale.



## 2. Étude de phase II : PALOMINO

PALOMINO est une étude de phase IIa permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité de pegcétacoplan chez des patients naïfs de tout traitement.

Les patients ont reçu 270 mg par jour pendant 28 jours. Lorsque des bénéfices cliniques étaient observés, les patients pouvaient prolonger le traitement pendant 365 jours.

Malgré des recherches, peu de données sont disponibles à propos de cette étude clinique, de même à propos des résultats de celle-ci.<sup>97</sup>

## 3. Études de phase III

### a) PEGASUS

PEGASUS est l'une des études cliniques la plus importante puisque son objectif est de confirmer l'efficacité et la sécurité de pegcétacoplan par rapport à éculizumab, chez des patients HPN avec une anémie qui persiste malgré un traitement par Soliris® depuis au moins 3 mois.

Une anémie est définie par un taux d'Hb inférieur à 10,5g/dL. Cette étude pivot de phase III a recruté 80 patients à travers le monde pour y participer. Durant les quatre premières semaines les patients vont s'auto-administrer deux fois par semaine par voie SC, une dose de 1080 mg de pegcétacoplan en supplément de leur traitement actuel par éculizumab.

Dans une maladie comme l'HPN ce traitement par éculizumab permet de sauver la vie des patients en limitant les anémies et les transfusions sanguines. Une transition d'éculizumab en monothérapie à pegcétacoplan en monothérapie peut donc être risquée. Ces quatre premières semaines de bithérapie permettent une transition sûre d'éculizumab à pegcétacoplan.

L'initiation de la monothérapie débute à partir du jour 1, les patients ont été divisés aléatoirement en deux groupes : le groupe 1 a reçu une monothérapie par pegcétacoplan SC (1 080 mg, 2 fois par semaine) et le groupe 2 a reçu une monothérapie par éculizumab IV à la fréquence habituelle. Cette phase 1 de l'étude a été évaluée pendant 4 mois avec une première lecture des résultats à 16 semaines (*Voir Figure 20*). Le critère de jugement principal de cette étude est l'évolution du taux d'Hb à la 16<sup>ème</sup> semaine. Les critères de jugement secondaires sont la prévention des transfusions sanguines, le taux de réticulocytes, le taux de lactate déshydrogénase (LDH), la fatigue avec le score FACIT-f (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue) et les effets indésirables.<sup>98</sup>

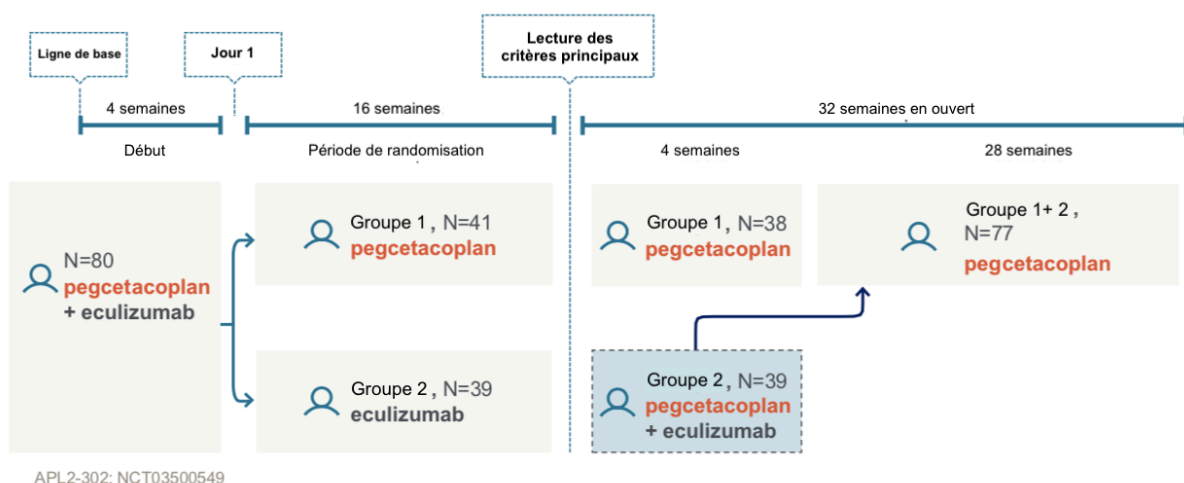


Figure 20. Design de l'étude de phase 3 (PEGASUS).<sup>98</sup>

Les résultats de la 16<sup>ème</sup> semaine ont démontré une supériorité de pegcétacoplan par rapport à éculizumab à propos de ce critère de jugement principal. La différence du taux d'Hb en moyenne est de 3.84 g/dL entre éculizumab et pegcétacoplan ( $p < 0.0001$ ) (voir Figure 21).

Il faut cependant retenir que cette supériorité de pegcétacoplan par rapport à éculizumab a été démontrée chez des patients qui sont traités depuis au moins 3 mois par éculizumab et dont leurs taux d'hémoglobine reste inférieur à 10,5 g/dL. C'est à dire chez des patients qui ne répondent pas à Soliris<sup>®</sup>. Cette étude permet de justifier l'indication de pegcétacoplan en deuxième ligne de traitement pour des patients ne répondant pas à Soliris<sup>®</sup>.

Selon un avis personnel, elle ne permet cependant pas de justifier une supériorité en général de l'efficacité de pegcétacoplan par rapport à Soliris<sup>®</sup>.

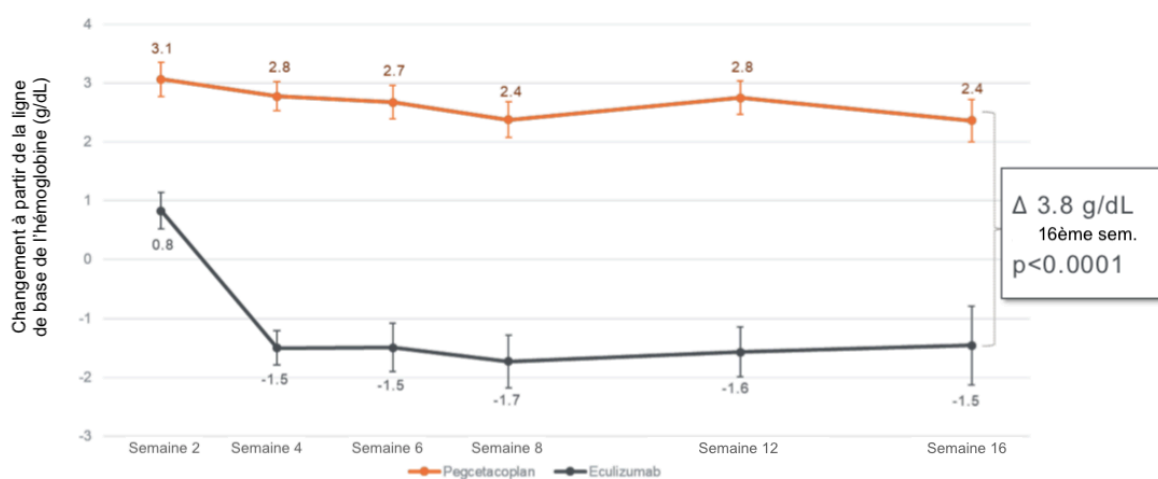


Figure 21. Résultats à la 16<sup>ème</sup> semaine du taux d'hémoglobine pour l'étude PEGASUS. <sup>98</sup>

A propos des critères de jugement secondaires, dans le groupe 1, pegcétacoplan a pu prévenir les transfusions sanguines chez 85% des patients contre 15% des patients chez éculizumab. Le taux de réticulocytes a aussi diminué jusqu'à atteindre des valeurs normales chez les patients traités par pegcétacoplan. Une non-infériorité de pegcétacoplan est démontrée pour ces deux critères.

A l'inverse, pegcétacoplan n'a pas démontré de non-infériorité par rapport à éculizumab pour le taux de LDH. Ce taux de LDH est un marqueur d'hémolyse.

Enfin, la non-infériorité n'a pas été testée pour le score FACIT-f cependant pegcétacoplan a obtenu 11 points supplémentaires par rapport à éculizumab.

Ensuite, les patients du groupe 1 continueront leur monothérapie avec pegcétacoplan, quant aux patients du groupe 2 ils passeront progressivement d'une monothérapie avec éculizumab à une monothérapie avec pegcétacoplan. A terme, tous les patients seront traités par pegcétacoplan en monothérapie. L'ensemble de cette seconde phase durera 32 semaines. Les résultats de cette deuxième partie n'ont pas encore été publiés.

Les effets indésirables observés jusqu'à la 16<sup>ème</sup> semaine sont des hémolyses persistantes (aussi appelées « breakthrough hemolysis ») même lors d'un traitement par pegcétacoplan. Ces hémolyses persistantes ont été reportées chez 4 patients sous pegcétacoplan et 9 patients sous éculizumab.

Des réactions au niveau du site d'injection ont aussi été observées principalement en début de traitement. Celles-ci sont en rapport avec l'injection par voie sous-cutanée.

Quant au nombre d'infections observées, il est équivalent pour les deux traitements avec 12 patients ayant eu une infection sous pegcétacoplan contre 10 patients pour éculizumab (voir Figure 22). Dû à son mécanisme d'action bloquant le complément plus en amont qu'éculizumab, pegcétacoplan était pressenti pour provoquer un plus grand nombre d'infections. Lorsque le traitement sera mis sur le marché, l'entreprise Apellis Pharmaceuticals devra porter une attention particulière à la vaccination et au nombre d'infections de ses patients afin de gérer cet effet indésirable attendu.

Patients avec des EIAT, n (%)	Pegcetacoplan (n = 41)	Eculizumab (n = 39)
<b>Tous les EIAT*</b>	36 (87.8)	34 (87.2)
Léger	19 (46.3)	14 (35.9)
Modéré	9 (22.0)	15 (38.5)
Sévère	8 (19.5)	5 (12.8)
<b>EIAT graves</b>	7 (17.1)	6 (15.4)
Arrêt de l'essai clinique dû à un EIAT	3 (7.3)	0
<b>EIAT d'intérêt</b>		
Infection	12 (29.3)	10 (25.6)
Hémolyse	4 (9.8)	9 (23.1)
Réactions au site d'injection	15 (36.6)	1 (2.6)
Diarrhée	9 (22.0)	1 (2.6)

EIAT, événement indésirable apparu sous traitement

Figure 22. Fréquence des effets indésirables pour l'étude PEGASUS au bout de 16 semaines. EIAT=Événement indésirable apparu sous traitement.<sup>98</sup>

La prévalence des effets indésirables lors des essais cliniques est à confirmer avec les résultats à plus long terme. De nouveaux effets indésirables pourront être signalés. Enfin, une surveillance après la mise sur le marché devra être mise en place.

### b) PRINCE

Cette étude de phase III est multicentrique, randomisée, contrôlée (pegcétacoplan versus le traitement standard sans inhibiteurs de complément), ouverte et permet d'évaluer l'efficacité et la sécurité de pegcétacoplan chez des patients atteints d'HPN et naïf de tout traitement. Ces derniers n'ont pas reçu d'inhibiteurs de complément durant les 3 mois précédant le début de l'étude clinique.

Un des critères d'inclusion est le taux d'Hb des patients qui doit être inférieur à la limite inférieure de la normale. Pour cette étude, 53 patients ont été recrutés.

Les résultats de PRINCE ne sont pas nécessaires pour soumettre les dossiers d'AMM à la FDA et à l'EMA. Cependant, si les résultats sont positifs cela permettrait d'étendre l'indication d'AMM.

Les critères de jugement principaux qui sont évalués au bout de 26 semaines sont :

- la stabilisation du taux d'Hb. Celle-ci est définie comme un taux d'Hb qui ne diminuera pas de plus 1 g/dl par rapport à la ligne de base en l'absence de transfusion ;
- une réduction du taux de LDH.

Les résultats sont prévus pour l'année 2021.<sup>99,100</sup>

Une fois les études cliniques ayant obtenu un résultat positif, le dossier d'AMM est déposée auprès des autorités de santé.

## E. Développement pharmaceutique

Ce module 3 Qualité est défini dans les ICH M4Q(R1).<sup>101</sup> Il est divisé en deux parties, la première partie concerne la substance active (3.2.S). La deuxième partie décrit le médicament (3.2.P). Nous retrouvons plusieurs sections dans ce module. Les sections décrites ci-dessous vont être détaillées dans cette partie :

- 3.2.S.1 qui sont les informations générales comme la nomenclature ou la structure ;
- 3.2.S.2 et 3.2.P.3 qui décrivent la fabrication ;
- 3.2.S.4, 3.2.P.4 et 3.2.P.5 qui décrivent respectivement le contrôle de la substance active, des excipients et du produit fini ;
- 3.2.S.6 et 3.2.P.7 qui abordent le système de fermeture du conditionnement ;
- 3.2.S.7 et 3.2.P.8 qui détaillent la stabilité.

### 1. Information générale

Tout d'abord les nomenclatures sont déterminées par les lignes directrices de l'utilisation d'une dénomination commune internationale (DCI) pour les substances pharmaceutiques de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Pour pegcétacoplan les différentes nomenclatures attribuées sont *pegcetacoplanum* en latin, pegcetacoplan en anglais, pegcétacoplan en français et pegcetacoplán en espagnol.

Cette molécule étant composée d'un PEG soit le préfixe « peg » doit être utilisé ou bien « pegol » en tant que deuxième mot (*voir Figure 23*).<sup>102</sup>

En plus d'un polyéthylène glycol, la molécule est composée de deux peptides cycliques.

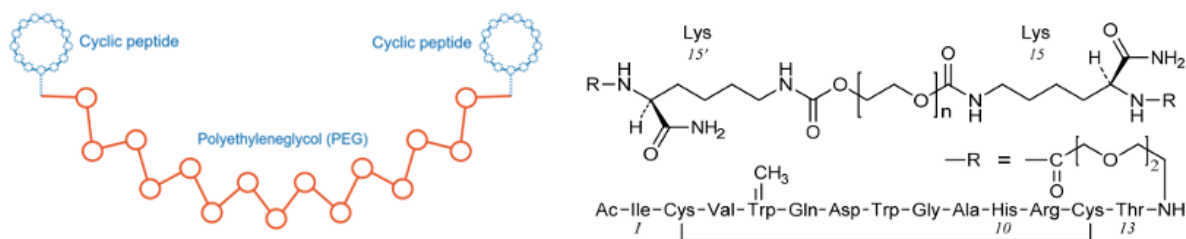


Figure 23. Structure moléculaire de Pegcétacoplan. <sup>103,104</sup>

Cette structure complexe de formule brute  $C_{170}H_{248}N_{50}O_{47}S_4(C_2H_4O)_n$  peut aussi se nommer O,O'-bis[(S2,S12-cyclo {N-acetyl-L-isoleucyl-L-cysteinyl-L-valyl-1-méthyl-L-tryptophyl-L-glutaminyll-L-α-aspartyl-L-tryptophylglycyl-L-alanyl-L-histidyl-L-arginyl-L-cysteinyl-L-threonyl-2-[2-(2-aminoéthoxy)éthoxy]acetyl-L-lysineamide})-N6.15-carbonyl]polyéthylène glycol (n = 800-1100).<sup>105</sup>

Son code Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) sera similaire aux autres inhibiteurs de complément sur le marché comme Soliris®. Voici les 5 niveaux de classification pour pegcétacoplan :

L-Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs ;

04-Immunosuppresseurs ;

A-Immunosuppresseurs ;

AA-Immunosuppresseurs sélectifs.<sup>106</sup>

L'administration de ce médicament s'effectuera en auto-administration par voie sous-cutanée grâce à un dispositif localisé sur le corps, plus précisément au niveau de l'abdomen.

## 2. Fabrication

La fabrication de pegcétacoplan inclut une synthèse chimique, une purification par chromatographie en phase liquide et une lyophilisation qui va permettre d'obtenir une forme solide.

La lyophilisation est une méthode basée sur la sublimation. C'est un processus de déshydratation préservant les propriétés biologiques, structurale ainsi que l'activité du produit. Lors d'une lyophilisation, trois phases se succèdent (voir Figure 24) :

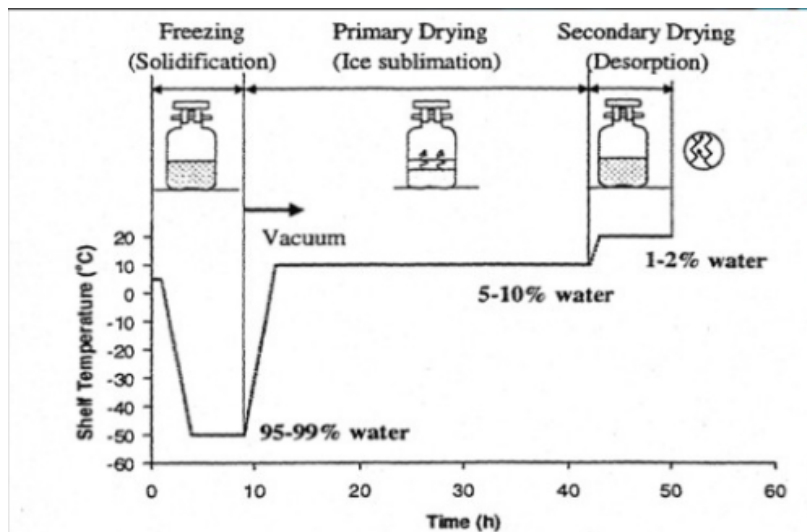


Figure 24. La lyophilisation et ses trois phases successives.<sup>107</sup>

- la congélation : passage de l'état liquide à l'état amorphe et/ou cristallin ;
- le séchage primaire : la sublimation c'est-à-dire transformation de glace en vapeur. La température est négative et la pression basse ;
- le séchage secondaire : extraction de l'eau liée par désorption. La température est positive et la pression basse.

## 3. Contrôle de la substance, des excipients et du produit fini

Selon la Pharmacopée européenne, les poudres pour injection, comme c'est le cas pour pegcétacoplan, sont des substances solides, stériles, réparties dans son récipient définitif. Elles donnent rapidement, après agitation avec le volume prescrit d'un liquide stérile spécifié, soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules visibles soit une suspension uniforme.<sup>108</sup>

Le contrôle de la stérilité est donc très important pour cette molécule. La stérilité est définie par l'absence de micro-organisme viable. Elle s'obtient soit par destruction physique (chaleur, rayonnements ionisants), chimique ou bien par élimination avec une filtration stérilisante. Elle est vérifiée par des contrôles microbiologiques qui sont définis dans la pharmacopée européenne (chapitre 2.6.1) et dans la pharmacopée américaine (USP <71>).<sup>109,110</sup>

Les autres propriétés requises sont :

- l'apyrogénicité qui se définit par l'absence d'endotoxine. La température ne doit pas augmenter après injection. Cette augmentation de température est liée à la présence d'endotoxines bactériennes, les lipopolysaccharides issus des bactéries Gram<sup>⊖</sup> ;
- la limpidité c'est à dire l'absence de particules visibles ;
- la neutralité avec un pH situé entre 7,35 et 7,40 ;
- l'isotonie, c'est une propriété qu'il faut absolument respecter pour pegcétacoplan. Si la solution est hypertonique cela provoquera un écrasement de la tête des GR et si elle est hypotonique, il y aura un gonflement et éclatement des globules rouges. Pegcétacoplan

sera administré à des patients atteints d'HPN et qui présentent en général déjà une anémie. Un non-respect de cette isotonicité aggravera cette anémie ;

- une stabilité physico-chimique. La présence d'une instabilité chimique provoquera une hydrolyse ou une photodégradation. Une instabilité physique provoquera des risques de précipitation, complexation, perte d'activité des principes actifs, présence de dégradation du produit.<sup>111</sup>

Afin que la préparation pharmaceutique soit adaptée à une utilisation en sous-cutanée avec une pompe, plusieurs excipients ont pu être rajoutés comme par exemple :

- une solution tampon tels que de l'acétate de sodium, citrate de sodium, lactate de sodium ou phosphate ;
- des agents pour ajuster la tonicité tels que du chlorure de sodium ou dextrose ;
- des agents antibactériens tels que de l'alcool de benzylique ou du méthylparabène ;
- des anti-oxydants tels que de l'acide ascorbique, du glutathion ou du bisulfite de sodium ;
- des agents chélatants tels que de l'EDTA (l'acide éthylènediaminetétraacétique) ;
- d'autres composés utiles comme des glucides tels que du glucose, sucrose, lactose, dextrans ou bien des acides aminés comme de la glycine ou bien des polyols comme du mannitol. Ces composés peuvent servir en tant qu'agents de charge ou stabilisateurs ;
- des agents tensioactifs tels que le polysorbate 80, Pluronic-F108/F68, acide désoxycholique, phosphatidylcholine peuvent être inclus dans la composition. Par exemple, dans le but d'augmenter la solubilité ou de fournir des microémulsions afin de délivrer des médicaments hydrophobes.
- le pH peut être ajusté avec des acides ou des bases tels que l'acide chlorhydrique ou l'hydroxide de sodium.<sup>112</sup>

Les préparations parentérales peuvent ensuite, en général, être disposées dans des ampoules, seringues jetables, des poches de perfusion ou des flacons à doses multiples en verre ou plastique. Les solutions à injecter sont stériles et libres de toute endotoxine.

Nous pouvons supposer que la préparation pharmaceutique pour pegcétacoplan sera conditionnée sous forme de flacon. L'intérêt est, à terme, qu'elle soit administrée par voie SC grâce à un dispositif sur le corps.

#### 4. Conditionnement

A propos du conditionnement, pegcétacoplan pourra être présenté sous forme d'une poudre pour solution injectable approuvée par les autorités de santé.

L'ensemble comprendrait pegcétacoplan sous forme de poudre conditionnée dans des flacons de verre de type I avec une concentration de 54 mg/mL.<sup>113</sup> Il existe trois types de verre (type I, II et III). Le verre de type I est un verre chimiquement résistant qui est adapté aux préparations à usage parentéral.

De plus il y aurait un solvant adapté afin de dissoudre la poudre et former une solution ou suspension à injecter.

Enfin nous pouvons aussi supposer que des instructions seront disponibles afin de décrire l'auto-administration par voie sous-cutanée.<sup>114</sup>

## 5. Stabilité

Selon l'ICH Q1A(R2) les études de stabilité mettent en évidence la variation de la qualité d'une substance médicamenteuse en fonction du temps. Plusieurs paramètres environnementaux sont considérés tels que la température, l'humidité et la lumière.<sup>115</sup>

Cette ligne directrice est destinée aux zones climatiques I et II c'est à dire les zones climatiques en zone tempérée et zone méditerranéenne ou subtropicale. Pour les études de longue durée, trois lots au minimum doivent être étudiés. Ces lots sont entreposés selon les conditions décrites ci-dessous. Par exemple, pour une étude accélérée les lots seront entreposés à  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  et à  $75\% \pm 5\%$  d'humidité relative (voir Tableau 4).

Etude	Condition d'entreposage	Temps minimum pour soumettre les données
Long terme* Option 1 : Option 2 :	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ ou $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	12 mois
Intermédiaire**	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 mois
Accéléré	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 mois

\*C'est au demandeur de choisir entre les deux options pour les études de stabilité à long terme.

\*\*Si l'option 2 est choisie, il n'y a pas de condition intermédiaire.

Tableau 4. Tableau récapitulatif des conditions d'entreposage pour les études de stabilité (RH=Humidité relative).<sup>115</sup>

Ainsi si une entreprise pharmaceutique souhaite commercialiser son médicament dans d'autres zones climatiques comme par exemple dans la zone IVb c'est à dire les pays d'Asie du Sud-Est, les études de stabilité à long terme devront être réalisées à  $30^{\circ}\text{C}$  et  $75\%$  d'humidité relative. Ces données de stabilité sont à remettre avec le dossier de demande de l'AMM au format Common Technical Document (CTD).

## 6. Le dispositif médical : Enable EnFuse®

Pegcétacoplan est donc un médicament qui sera formulé sous forme d'une poudre pour solution injectable. Cette poudre sera conditionnée dans des flacons de verre. Les flacons contiennent une concentration de pegcétacoplan de  $54 \text{ mg/mL}$ . La dose à administrer est de  $1080 \text{ mg}$ . C'est à dire qu'il faudrait faire des injections de  $20 \text{ mL}$  ce qui n'est pas possible avec des seringues par voie SC car les volumes administrés varient en SC entre  $1$  à  $2 \text{ mL}$ .

Pour passer outre cette dose qui n'est pas possible à administrer avec des seringues par voie SC, Apellis Pharmaceutical collabore avec Enable Injections. Cette entreprise développe un dispositif médical permettant une auto-administration par voie SC de gros volume (jusqu'à  $50\text{mL}$ ). Enable Injections a actuellement des partenariats avec Lilly, Sanofi, Genentech, UCB et CSL Behring.<sup>116</sup>



Une administration par voie SC resterait cependant une amélioration de la qualité de vie des patients par rapport à la voie IV utilisée avec Soliris® et Ultomiris® (voir Tableau 5). Elle possède aussi un bon rapport coût-efficacité et est appropriée pour une auto-administration.<sup>117</sup>

Produit fini	Posologie	Fréquence	Formulation	Administration
<b>Soliris® (Eculizumab)</b>	Phase initiale : 600 mg Phase d'entretien : 900 mg	Phase initiale : Une fois par semaine et durant 4 semaines. Phase d'entretien : Toutes les 2 semaines	Solution à diluer pour perfusion.	Voie IV
<b>Ultomiris® (Ravulizumab)</b>	Phase initiale entre 2400 à 3000 mg Phase d'entretien entre 3000 à 3600 mg	Phase initiale et d'entretien : Toutes les 8 semaines	Solution à diluer pour perfusion	Voie IV
<b>Pegcétacoplan</b>	1 080 mg injectés	Deux fois par semaine	Poudre pour solution injectable.	Voie SC

Tableau 5. Récapitulatif d'éculizumab, ravulizumab et pegcétacoplan.

La description du dispositif médical qui sera utilisé avec pegcétacoplan est aussi à mettre dans le dossier d'AMM. Le système délivrant pegcétacoplan qui est utilisé dans les études cliniques est différent du dispositif Enable EnFuse®. Cependant, pour la commercialisation il est prévu une association de pegcétacoplan à Enable EnFuse®. Cela devrait s'effectuer un an et demi après la mise sur le marché de pegcétacoplan. A l'heure actuelle, ce dispositif médical est toujours un dispositif expérimental.<sup>118</sup>

Leur dispositif médical Enable EnFuse® se disposera au niveau de l'abdomen pendant le temps de l'injection et permet une diffusion via une aiguille avec une pression constante (voir Figure 25 et Figure 26). Selon les règles de classification définies dans l'annexe VIII du règlement européen 2017/745, Enable EnFuse® pourrait relever de la classe IIb. Cela se justifie car il peut être défini comme un « dispositif invasif de type chirurgical » c'est à dire un « un dispositif opérant une pénétration par une voie autre qu'un orifice du corps. »

La règle 7 du chapitre III décrit que « Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage à court terme relèvent de la classe IIa, sauf : [...]

- s'ils sont destinés à administrer des médicaments, auquel cas ils relèvent de la classe IIb. »<sup>119</sup>

Cette start-up a aussi développé plusieurs systèmes tel qu'un système de reconstitution automatique. Celui-ci permet de mélanger ou reconstituer une solution ou une suspension à partir de deux flacons, l'un liquide et l'autre liquide ou solide (poudre).



Figure 25. Le dispositif Enable EnFuse®.<sup>116</sup>





Figure 26. Le système de transfert permettant un mélange ou une reconstitution automatique de deux flacons liquide et liquide ou solide (poudre).<sup>116</sup>

Le dispositif médical a aussi obtenu en 2018 la certification ISO 13485 (International Organization for Standardization) Cela signifie que les exigences pour un système de management de la qualité ont été satisfaites par Enable Injections.

Pegcétacoplan pourra donc être auto-administré à des volumes importants par voie sous-cutanée grâce à ce dispositif médical. La petite taille d'Enable Enfuse® permet d'être dissimulé facilement sous les vêtements. Les patients sont alors libres de se déplacer et de vaquer à leurs occupations quotidiennes pendant l'administration. L'aiguille n'étant jamais visible, cela permet aussi de diminuer la peur qui y est associée pour certains patients.<sup>120</sup>

Ce dispositif médical peut donc conduire à une meilleure observance et qualité de vie par rapport à l'administration par voie IV en milieu hospitalier de Soliris®.

## F. Gestion des risques du médicament

Afin de s'assurer qu'une fois le médicament sur le marché les risques du produit soient minimisés tout en préservant ses bénéfices, un plan de gestion des risques est mis en place. Tous les effets indésirables ou risques qui ne sont pas identifiés durant les essais cliniques sont surveillés par le plan de gestion des risques (PGR) qui permet d'approfondir le profil de sécurité d'emploi du médicament.

En Europe, ce PGR est réglementé par la directive 2010/84/EU et le règlement (EU) n° 1235/2010 modifiant le code communautaire des médicaments à usage humain et le règlement (CE) n° 726/2004.<sup>121</sup>

Depuis 2005, un PGR est exigé lors de la demande d'AMM permettant la mise en place d'une pharmacovigilance adaptée. Il est continuellement mis à jour durant la vie du produit dès que de nouvelles informations sont disponibles.<sup>122</sup>

Par exemple, les entreprises doivent le mettre à jour le PGR lorsque :

- l'EMA ou une autorité de santé le demande ;
- de nouvelles informations qui sont disponibles peuvent conduire à un changement de la balance bénéfice/risque ;
- des étapes de pharmacovigilance ou de minimisation des risques sont atteintes.

Nous allons donc décrire les possibles mesures de minimisation des risques qui peuvent être mentionnées pour pegcétacoplan.

Pour tout patient étant atteint d'HPN, une inscription à un registre de patients HPN est possible. Ces registres permettent un suivi de la pathologie et de son épidémiologie ainsi qu'un suivi des patients avec une meilleure identification.<sup>123</sup>

Il existe deux types de mesures de minimisation des risques, les mesures de routine et les mesures de minimisation additionnelles.

## 1. Les mesures de routine

Les mesures de routine concernent le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice, le conditionnement ainsi que le statut légal du médicament. Dans le cas de pegcétacoplan, nous pouvons supposer que les mesures de minimisation de routine seront :

- une mention sur la notice, sur le RCP et sur le conditionnement du risque d'erreur médicamenteuse, à savoir d'une erreur de voie d'administration. Il sera donc mentionné sur l'ensemble du conditionnement que son usage est destiné à une administration SC ;
- des mesures de minimisation du risque de surdosage seront également mises en œuvre. En effet, les flacons contenant la poudre lyophilisée à reconstituer seront fournis de manière individuelle, l'emballage ne contiendra qu'une dose unique pour une administration ;
- le statut légal du médicament indiquant qu'il est prescrit sous ordonnance.

## 2. Les mesures de minimisation additionnelles

Pegcétacoplan, s'il est autorisé sur le marché, sera le premier traitement auto-administré disponible. Des risques associés au traitement et à la pathologie existent, il est donc nécessaire de préparer le patient de manière à ce qu'il soit autonome dans la reconnaissance de certains risques.

Les mesures mises en place peuvent être les suivantes :<sup>124</sup>

- Pegcétacoplan sera soumis à une prescription initiale à l'hôpital par un spécialiste en hématologie ou médecine interne ;
- La distribution du médicament ne sera possible qu'après confirmation écrite que le patient a effectivement reçu une vaccination contre *Neisseria meningitidis* ;
- Un rappel de vaccination annuel : les données de vaccination d'un patient bénéficiant de ce traitement seront enregistrées. Un rappel annuel de la vaccination sera fait auprès du patient ;
- Guide de minimisation des risques : un guide de prescription sera fourni aux médecins prescrivant pegcétacoplan, aux pharmaciens en ville et à l'hôpital délivrant le médicament et aux patients. Il sera rappelé sur le guide que les informations qu'il contient ne sont pas exhaustives et qu'il est impératif de se référer au RCP du produit. Le guide décrira tous les risques associés au traitement ainsi que les mesures à prendre ;
- Un suivi biologique sera instauré afin de prévenir toute hémolyse sévère ; les taux d'Hb, d'haptoglobine et de LDH sérique seront donc analysés tous les 6 mois ;
- Des mesures d'éducation thérapeutique du patient et du professionnel de santé seront mises en œuvre : des visiteurs médicaux seront donc disponibles afin de former professionnels de santé et les patients à l'utilisation du médicament et de son dispositif médical. Un guide d'information ainsi qu'une carte de surveillance destinés aux patients seront distribués (*voir annexe 2*).

En résumé plusieurs mesures de minimisation des risques peuvent être mises en place (voir *Tableau 6*). Les acteurs impliqués dans ce traitement c'est à dire les professionnels de santé, aux patients et leur entourage recevront une éducation thérapeutique sur les infections et les règles de bon usage.

<b>Risques d'infection</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaccination obligatoire contre <i>N.meningitidis</i> et <i>H. influenzae</i>, contre le pneumocoque</li> <li>– contre-indication chez patients présentant une infection à <i>N.meningitidis</i> non résolue et surveillance de tout signe d'infection</li> <li>– carte de surveillance patient</li> </ul>
<b>Risque d'hémolyse</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– surveillance biologique</li> <li>– sensibilisation du patient sur les origines de ce risque (observance du traitement) et la reconnaissance des signes associés</li> <li>– surveillance post-traitement car risque d'hémolyse grave et la prise en charge proposée</li> </ul>
<b>Risques liés au traitement</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– carte de surveillance patient</li> <li>– prescription initiale par un spécialiste</li> <li>– mise en place d'un numéro spécial dédié aux patients HPN traités par pegcétacoplan</li> <li>– sensibilisation à la notification des EI</li> </ul>
<b>Risques liés à la manipulation du traitement</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– premières administrations en présence d'un professionnel de santé</li> </ul>
<b>Risque lié au dispositif médical</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– mises en garde et précautions lors de l'utilisation du dispositif médical</li> <li>– risque de réaction lors de l'administration par voie SC</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– risque tératogène. Aucune donnée clinique concernant l'exposition pendant la grossesse n'est disponible</li> <li>– risque d'effets indésirables plus ou moins graves chez l'enfant. Aucune donnée clinique concernant l'exposition chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'est disponible</li> </ul>

Tableau 6. Mesures de minimisation pour pegcétacoplan.

## G. Résumé des caractéristiques du produit

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est un document destiné aux professionnels de santé. Il comporte plusieurs sections résumant les caractéristiques du médicament. Un RCP similaire à celui présenté ci-dessous qui est hypothétique, pourra être rédigé pour pegcétacoplan. Le nom de marque de pegcétacoplan n'ayant pas encore été adopté par le CHMP en Europe, nous supposons que la dénomination Empaveli® a été attribuée au médicament.

Ci-dessous le RCP résume les principales caractéristiques du produit. Le RCP hypothétique complet peut-être retrouvé en *Annexe I*.

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Empaveli® 1080 mg, poudre et solvant pour solution injectable.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Empaveli® est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui présentent une hémolyse associée à un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie malgré un traitement à éculizumab ou ravulizumab.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Empaveli® doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques.

#### Posologie

Le schéma posologique recommandé consiste en une dose de 1 080 mg administrée deux fois par semaine ou tous les trois jours par voie sous-cutanée.

L'HPN est une maladie chronique et il est recommandé de poursuivre le traitement par pegcétacoplan durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption du traitement par pegcétacoplan ne soit cliniquement justifiée (voir rubrique 4.4 en Annexe I).

#### 4.3. Contre-indications

- patients présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue lors de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4) ;
- patients sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis* à moins de recevoir une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination (voir rubrique 4.4).

## 6. INFORMATIONS CLINIQUES

### 6.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs,  
Code ATC : non encore attribué.

#### Mécanisme d'action

Pegcétacoplan est un peptide cyclique pegylé se liant spécifiquement à C3. Cette liaison permet d'inhiber l'hémolyse intravasculaire médiée par C5 mais aussi l'hémolyse extravasculaire médiée par C3b.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

**Instructions pour l'injection** : pegcétacoplan se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée pour injection en flacon stérile et est destiné à une injection sous-cutanée.

**Mode d'emploi pour l'utilisation** : sortir le flacon de pegcétacoplan du réfrigérateur peu de temps avant l'injection. La reconstitution doit être effectuée dans des conditions aseptiques. Enlevez les opercules sur le flacon de pegcétacoplan et le flacon du solvant fourni dans le kit.

	Disposer chaque flacon comme indiqué sur l'image
	Le liquide s'écoule dans le dispositif médical.
	La sangle de sécurité se libère lorsque le transfert est terminé.
	La solution reconstituée de Empaveli® doit être incolore et limpide ou légèrement opalescente. Une fois la reconstitution terminée, disposez le dispositif médical Enable Enfuse® au niveau de la région abdominale. Tirez sur la languette rouge de sécurité.
	Appuyez sur le bouton poussoir. Une fois l'injection terminée, l'aiguille se rétracte et le bouton poussoir revient à sa position initiale. Retirez le dispositif médical. <sup>125</sup>

## H. Incitations et procédures d'évaluation en Europe et aux États-Unis

Le développement d'un médicament pour une maladie rare possède un coût élevé. A cela s'ajoutent la difficulté de recruter le nombre de patients requis pour les essais cliniques et le faible niveau de connaissance à propos de la maladie par les professionnels de santé en général. Une fois le médicament sur le marché, le faible nombre de patients qui sera traité entraîne une faible rentabilité face aux coûts qui ont été engendrés lors de la recherche et la production.

L'EMA et la FDA ont mis en place plusieurs programmes afin d'inciter les entreprises pharmaceutiques à développer des médicaments orphelins. Ces programmes sont pour la FDA :

**-la désignation de médicament orphelin** qui est destinée pour des médicaments où la maladie à traiter ne touche pas plus de cinq personnes sur dix mille en Europe ou bien moins de 200 000 patients aux États-Unis.

**-la « Breakthrough Therapy »** développée pour des médicaments destinés, à traiter un trouble grave ou maladie ou affection ayant un impact dans la vie de tous les jours et pour lesquels les preuves cliniques préliminaires montrent une amélioration substantielle des critères de jugement significatifs, par rapport aux traitements existants.

**-la désignation « Fast Track (FTD) »** qui est un programme indiqué dans des maladies graves qui présentent un besoin médical non satisfait ou bien le médicament qui est développé pour cette maladie grave est un antibiotique ou antifongique qui va permettre de traiter des maladies infectieuses mettant en jeu le pronostic vital.

**-la « Priority Review » ou « revue prioritaire » (RP) »** qui est destinée à un médicament en développement qui va traiter une maladie grave et s'il est approuvé, apportera une amélioration significative (efficacité ou sécurité) ou bien pour un antifongique ou antibiotique qui traitera des maladies infectieuses mettant en jeu le pronostic vital.

**-l' « Accelerated approval »** : il s'agit d'une approbation et non d'une désignation comme les autres programmes décrits ci-dessus. Elle est destinée aux médicaments indiqués dans le traitement de maladies graves ou mettant en jeu le pronostic vital et qui fournissent un avantage significatif par rapport aux traitements sur le marché, par exemple le mode d'action est différent. Il faut aussi que le médicament démontre un effet bénéfique sur un critère clinique qui peut être mesuré avant une morbidité irréversible ou une mortalité.<sup>126</sup>

Pour l'EMA les programmes qui ont été développés sont :

**-le « Conditional Marketing Authorisation »** : cette autorisation permet un accès plus rapide pour certains médicaments. Le bénéfice du médicament s'il est disponible de suite doit l'emporter sur le risque d'avoir des données moins complètes que ce qui est normalement demandé par la réglementation. Les médicaments éligibles à cette autorisation sont soit des médicaments orphelins soit ils traitent, préviennent ou diagnostiquent des maladies mettant en jeu le pronostic vital.<sup>127</sup>

**-PRIority Medicines ou PRIME** : ce programme de l'EMA permet d'inciter le développement de médicaments pour des besoins médicaux non satisfaits. Il est basé sur une meilleure interaction et un dialogue plus précoce entre le laboratoire pharmaceutique et l'EMA. A travers le programme PRIME, l'EMA offre une optimisation des plans de développement ainsi qu'une évaluation accélérée du médicament. Pour prétendre au programme PRIME, un médicament doit avoir un avantage thérapeutique majeur par rapport aux médicaments qui sont déjà sur le marché ou bien pouvoir traiter des patients pour lesquels aucun traitement n'est

disponible à ce jour. Le bénéfice potentiel du médicament doit être démontré dès les premiers essais cliniques.<sup>59</sup>

Dans cette partie nous allons aborder uniquement la désignation de médicament orphelin, la désignation « Fast Track » et la « Priority Review » qui ont été obtenus par pegcétacoplan.

### 1. La désignation d'un médicament orphelin

En Europe, les médicaments orphelins sont régis par le règlement CE n°141/2000 du parlement européen et du comité des médicaments orphelins du 16 décembre 1999. D'autres règlements ont été ensuite adoptés, ce sont les règlements n°847/2000, n°726/2004, n°507/2006, n°1901/2006 et n°2049/2005.<sup>128</sup>

Selon le règlement CE n°141/2000 *« Il importe que les patients souffrant d'affections rares puissent bénéficier de la même qualité de traitement que les autres et il est par conséquent nécessaire d'inciter l'industrie pharmaceutique à promouvoir la recherche, le développement et la commercialisation de traitements adéquats. »*

*Cependant « certaines affections sont si peu fréquentes que le coût du développement et de la mise sur le marché d'un médicament destiné à les diagnostiquer, les prévenir ou les traiter ne serait pas amorti par les ventes escomptées du produit ; l'industrie pharmaceutique est peu encline à développer ce médicament dans les conditions normales du marché, et ces médicaments sont appelés médicaments "orphelins". »*

Tout d'abord pour qu'un médicament obtienne le « statut de médicament orphelin » plusieurs critères de désignation doivent être remplis : *« Il [le médicament] est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou*

*qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire*

*et*

*qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. »*<sup>129</sup>

La demande de désignation au sein de l'EMA est évaluée en Europe par le « Committee for Orphan Medicinal Products » (COMP). Ce comité est composé d'experts qui évalueront la demande. Les informations à fournir pour demander la désignation pour médicament orphelin sont :

- les informations de la section soumission ;
- un document scientifique (section A-E) ;
- une présentation courte à propos de la candidature ;
- liste des participants et rôles, le numéro de téléphone et mot de passe si applicable.<sup>130</sup>



L'évaluation a une durée de 90 jours à compter de la validation de la demande. Une fois l'évaluation faite, l'EMA envoie l'opinion du COMP à la Commission Européenne, qui prendra la décision finale dans les 30 jours (voir Figure 27).

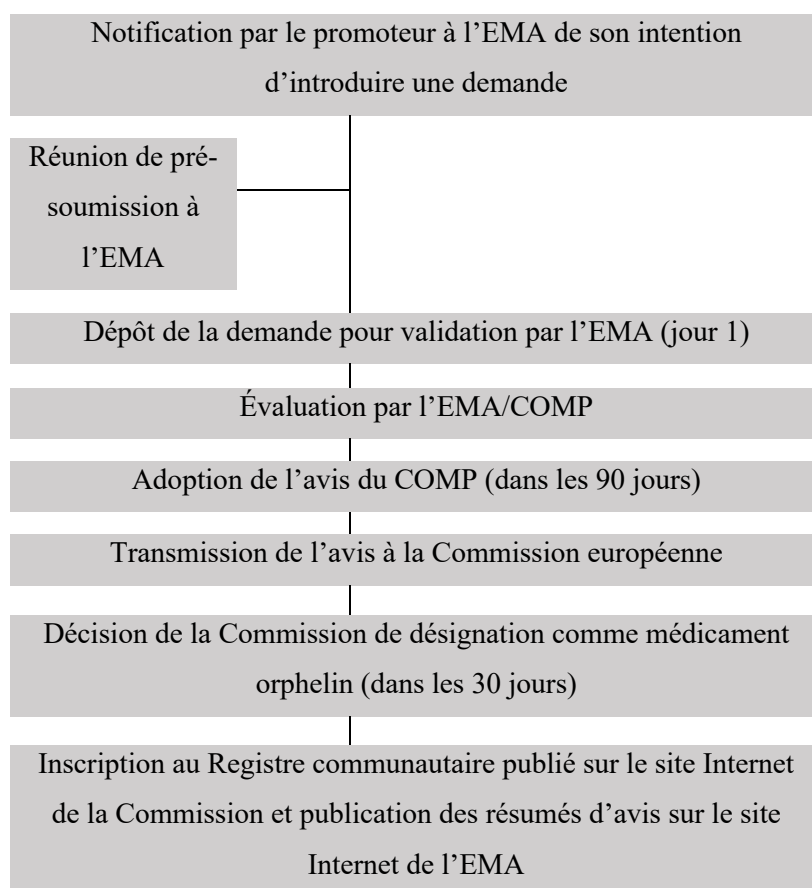


Figure 27. Procédure de désignation des médicaments orphelins à l'EMA. <sup>131</sup>

Aux États-Unis, les médicaments orphelins sont régis par l' « Orphan Drug Act » de 1983.<sup>132</sup> Afin de prétendre à la désignation de médicament orphelin, le médicament doit remplir trois critères qui sont :

- la prévalence de la pathologie qui doit être inférieure à 200 000 aux États-Unis ;
- si la prévalence est supérieure à ce chiffre, il faut prouver que le médicament ne sera pas rentable après l'obtention de son AMM ;
- si un médicament est déjà approuvé pour la même indication, une supériorité clinique du candidat médicament doit être prouvée.<sup>133</sup>

L'organisme responsable de l'évaluation de la demande de désignation de médicament orphelin est un bureau de la FDA appelé « l'Office of Orphan Products Development » (OOPD). Cette demande doit être envoyée lors des études pré-cliniques ou cliniques. Après l'évaluation, une lettre sera envoyée au sponsor, qui contiendra le résultat :

- une « **designation letter** » auquel cas le médicament obtient la désignation orpheline ;
- une « **deficiency letter** » si des informations complémentaires doivent être envoyées à la FDA ;
- une « **denial letter** », auquel cas la désignation pour médicament orphelin est refusée.



Cette désignation de médicament orphelin permet d'obtenir en Europe et aux États-Unis certains avantages (voir Tableau 7) :

Pays	États-Unis	Europe
Incitations	7 ans d'exclusivité de marché	10 ans d'exclusivité de marché pouvant être renouvelable pour une période de 2 ans si un plan d'investigation pédiatrique (PIP) a été réalisé.
	Procédure d'enregistrement accélérée tels que la Fast Track Designation, Priority Review, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval	Procédure centralisée
	Mise à disposition du médicament avant obtention de l'AMM avec l'usage compassionnel	Éligible à une AMM conditionnelle ainsi que le programme PRIME
		Assistance à l'élaboration de protocoles (type d'avis scientifique spécifique aux médicaments orphelins)
	Réduction des taxes pour les essais cliniques	Exonérations de redevances
	Une dérogation (waiver) pour le plan d'investigation pédiatrique appelée « pediatric study plan (PSP) » soumis à la réglementation du « <i>Pediatric Research Equity Act (PREA)</i> »  Cette dérogation permettra à l'entreprise de ne pas effectuer les études pédiatriques soit pour tout le médicament, soit pour une catégorie d'âge, soit pour une indication	

Tableau 7. Avantages d'une désignation. <sup>134</sup>

Les entreprises pharmaceutiques peuvent aussi obtenir d'autres incitations tel que la désignation « Fast-Track ».

## 2. La Désignation « Fast-Track »

La FTD est un programme mis en place par la FDA destiné à faciliter le développement et accélérer l'évaluation des médicaments traitant des maladies graves avec un besoin médical non satisfait.

Selon la FDA, répondre à un besoin médical non satisfait est défini par la mise à disposition du traitement pour une maladie où il n'y a pas de traitement existant ou d'offrir un traitement potentiellement meilleur si un traitement est actuellement disponible sur le marché.

Si un traitement existe déjà, le médicament candidat devra présenter un avantage par rapport à celui-ci, tel qu'une :

- une efficacité supérieure ;
- des effets secondaires graves qui sont amoindris ou supprimés ;
- une amélioration du diagnostic dans le cas où un diagnostic précoce améliore les perspectives d'évolution de la maladie ;
- la diminution d'une toxicité clinique significative d'un traitement existant qui entraîne l'arrêt du traitement ;
- une capacité à répondre à un besoin de santé publique émergent ou anticipé.

Un médicament qui reçoit la FTD pourra être éligible pour :

- des réunions plus fréquentes avec la FDA pour discuter du plan de développement du médicament et s'assurer du recueil des données appropriées afin d'autoriser le médicament sur le marché ;
- une communication écrite plus fréquente de la part de la FDA comme par exemple à propos du design des essais cliniques ou bien de l'utilisation de biomarqueurs ;
- la procédure « Accelerated Approval » et la « Priority Review » si certains critères sont remplis ;
- une évaluation continue dite « Rolling Review », qui permet à l'entreprise de soumettre tout au long du développement des sections complètes de sa demande du dossier pour une « New Drug Application (NDA) » ou une « Biologic License Application (BLA) ». Cela permet d'éviter d'attendre que toutes les sections du dossier soient complétées avant que l'ensemble de la demande puisse être examinée.

La demande peut être soumise à tout moment du développement du médicament avant la demande de mise sur le marché. Il est préférable de discuter cette demande de désignation « Fast-Track » durant la réunion pré-Investigational New Drug (IND).

Cette réunion pré-IND se déroule au début du développement du médicament. La demande inclut entre autre :

- l'indication proposée ;
- un résumé des informations pouvant soutenir la demande de la désignation « Fast-track » comme par exemple la justification à propos du potentiel du médicament afin de traiter une maladie grave ou une maladie avec un besoin médical non satisfait ;
- tout autre document disponible pouvant soutenir la demande pour cette désignation.

La FDA l'évaluera et prendra une décision dans les 60 jours si le médicament répond bien à un besoin médical non satisfait d'une maladie grave.<sup>126</sup>

Une fois la réception de la désignation Fast Track, une communication rapide et fréquente entre la FDA et la société pharmaceutique est encouragée tout au long du processus de développement et de révision du médicament. La fréquence des communications garantit que les questions et les problèmes soient résolus rapidement. Cela conduit souvent à une approbation plus précoce du médicament permettant un accès plus rapide pour les patients.

### 3. La « Priority Review »

La « Priority Review » ou « Revue prioritaire (RP) » permet à un médicament d'être évalué plus rapidement qu'un médicament avec une demande standard d'AMM. Au lieu des 10 mois pour une évaluation standard afin de revoir la demande d'AMM d'un nouveau médicament, la FDA à travers le « Prescription Drug User Fee Act » (PDUFA) s'engage à revoir un médicament ayant une « demande d'évaluation prioritaire » en 6 mois. Cela s'applique à partir du moment où la « NDA » est acceptée et considérée comme complète par la FDA.

Une RP est possible dans le cas où le médicament constituerait une amélioration significative de la sécurité ou de l'efficacité du traitement, du diagnostic ou de la prévention d'affections graves par rapport aux traitements standards.

Une amélioration significative peut être démontrée par :

- une efficacité accrue du traitement, de la prévention ou du diagnostic de la maladie ;
- une élimination ou une réduction substantielle d'un EI au médicament limitant le traitement ;

- une amélioration documentée de l'observance du patient susceptible d'entraîner une amélioration des résultats graves ;
- des preuves de sécurité et d'efficacité dans une nouvelle sous-population.<sup>126</sup>

Avant toute demande de RP, certains aspects du développement du médicament doivent être considérés comme la fabrication du médicament. Un programme de développement de la fabrication doit rapidement être mis en œuvre. Les équipes de fabrication chimique et contrôle (CMC) et Qualité doivent donc initier la communication avec la FDA de manière précoce afin de s'assurer que la soumission du plan de développement de fabrication soit conforme aux exigences de la FDA au moment de la soumission du NDA. Ils doivent ainsi s'assurer qu'un produit de qualité sera disponible sur le marché au moment de l'approbation de l'AMM. Une analyse de marché doit donc être réalisée, accompagnée des capacités de production du médicament. Ces deux paramètres doivent être en adéquation. Les activités d'inspections des sites de fabrication doivent également être considérées. Ainsi, la FDA pourrait apporter une certaine souplesse quant au type d'informations exigées dans le module 3 (CTD).

## I. Enjeux de la mise sur le marché de pegcétacoplan

Afin d'analyser la place de pegcétacoplan sur le marché, nous allons évoquer le parcours réglementaire de pegcétacoplan, l'enregistrement d'un produit combiné en Europe et aux États-Unis puis nous allons aborder l'analyse SWOT pour finir sur l'accès au marché. L'analyse SWOT (ou MOFF en français Menaces, Opportunités, Forces et Faiblesses) est une méthode d'analyse stratégique. Pour pegcétacoplan, elle permet d'évaluer les forces et faiblesses du produit ainsi que les opportunités et menaces par rapport à l'environnement extérieur.

### 1. Le parcours réglementaire de pegcétacoplan

Grâce à son développement dans l'HPN, pegcétacoplan a obtenu la désignation de médicament orphelin en Europe en mai 2017. Aux États-Unis, il ne semble pas que cette désignation ait été demandée puisqu'il faut prouver une supériorité clinique de pegcétacoplan par rapport à Soliris® dans la même indication.

Deux désignations « Fast-Track » ont cependant été obtenues aux États-Unis. La première désignation « Fast-Track » a été obtenue en 2016 pour les patients atteints d'HPN qui continuent à avoir des hémolyses nécessitant des transfusions malgré un traitement avec éculizumab. La deuxième désignation a été obtenue en 2019 pour tous les patients atteints d'HPN. Nous pouvons supposer que ces deux désignations ont été obtenues grâce aux essais de phase Ib PHAROAH (*voir II.D.1.c*) ainsi que de phase III PEGASUS (*voir II.D.3.a*). Ceux-ci ont permis de réduire le besoin en transfusion par rapport à Soliris® d'une part, et d'améliorer les marqueurs d'anémie d'autre part.<sup>135</sup>

Cette désignation Fast Track a été aussi obtenue par deux autres médicaments en développement qui sont BCX9930 et Coversin. BCX9930 a obtenu cette désignation dans l'HPN en général.<sup>136</sup> Quant à Coversin qui est un inhibiteur du facteur D, cette désignation a été obtenue pour les patients atteints d'HPN qui possèdent des polymorphismes empêchant Soliris® d'agir.<sup>137</sup>

De plus, la FDA a accordé une PR pour pegcétacoplan avec un engagement via le PDUFA d'annoncer leur décision d'approuver ou de rejeter la demande d'AMM le 14 Mai 2021. Pegcétacoplan sous le nom d'Empaveli® a été autorisé le 14 Mai 2021 par la FDA pour les patients naïfs de tout traitement ou bien des patients traités précédemment par Soliris® ou Ultomiris®. L'EMA est actuellement en train de revoir la demande d'AMM et sa décision devrait être annoncée en milieu d'année 2021.<sup>138</sup>

Apellis a aussi prévu de mettre en place un programme d'accès compassionnel (Early Access Program). Ces programmes permettent l'accès à des nouvelles solutions thérapeutiques pour des patients atteints de maladie graves et qui ne peuvent pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé le marché.

## 2. Enregistrement d'un produit combiné : Pegcétacoplan et pompe Enable enFuse®

Selon la FDA, 21 CFR 3.2 (e)<sup>139</sup>, un produit combiné peut avoir plusieurs définitions. La définition convenant le mieux pour pegcétacoplan qui est associé à la pompe Enable Enfuse® serait « *un produit combiné est deux ou plusieurs produits séparés mais emballés ensemble ou sous une même entité et comprenant un médicament et un dispositif médical ou un produit biologique et un dispositif médical ou un produit biologique et un médicament.* »

Un produit combiné peut-être soumis de trois façons différentes aux États-Unis. Nous avons la BLA lorsque le mode d'action principal est biologique, le « Premarket Approval Application » (PMA) lorsque le mode d'action principal est le dispositif médical ou la « Abbreviated New Drug Application » (ANDA) ou la NDA lorsque le mode d'action principal est médicamenteux. Cette dernière comme pour pegcétacoplan a été soumise à un organisme appelé « Center for Drug Evaluation and Research » (CDER). Cette organisme va donc évaluer la demande d'enregistrement du produit combiné pegcétacoplan associé à la pompe Enable enFuse®.

Les soumissions pour les produits combinés aux États-Unis sont similaires à celles pour des produits non combinés. Les consultations inter-centre entre le CDER, le « Center for Biologics Evaluation and Research » (CBER) et le « Center for Devices and Radiological Health » (CDRH) est une différence entre les produits combinés et non combinés.

Les produits combinés sont répartis en plusieurs catégories. La FDA en définit 9 dont les kits pratiques ou le co-emballage, le dispositif médical pré-rempli, le dispositif biologique pré-rempli, le dispositif enrobé ou imprégné associé à un médicament ou un produit biologique. Nous pouvons supposer que pegcétacoplan associé à la pompe Enable Enfuse® se place dans la catégorie 1 qui est « les ensembles pratiques ou co-emballage » c'est à dire que le médicament et le dispositif médical sont fournis comme deux entités faisant partie du même package.

Selon l'EMA, un produit combiné est encadré par le code communautaire des médicaments à usage humain régulé ou le règlement (EC) N°726/2004. Selon celle-ci, si l'action principale du produit combiné est réalisée par le médicament, le produit entier sera régulé comme un médicament. Pour pegcétacoplan c'est une demande centralisée qui a été soumise à l'EMA. Il pourrait être défini comme un produit combiné co-emballé.

Elle définit deux types de produit combiné :

- un produit combiné intégral : le médicament et le dispositif forment un seul produit intégré, par exemple des seringues ou des stylos préremplis, des patchs transdermiques et des inhalateurs préremplis ;
- un produit combiné co-emballé : le médicament et le dispositif sont des éléments séparés contenus dans le même emballage. Par exemple c'est un stylo réutilisable pour cartouches d'insuline ou un système d'administration de comprimés contrôlé pour la gestion de la douleur.

### 3. Avantages – Inconvénients du produit

Afin d'analyser la place de pegcétacoplan sur le marché nous avons mis en place une analyse SWOT. Cela nous permet d'identifier les forces (Strengths), faiblesses (Weaknesses), opportunités (Opportunities) et menaces (Threats) de pegcétacoplan (voir Tableau 8).

<p style="text-align: center;"><b>Forces</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– prévention de l'hémolyse intravasculaire et extravasculaire ;</li> <li>– administration sous-cutanée ;</li> <li>– auto-administration ;</li> <li>– meilleure observance ;</li> <li>– un prix moins cher ?</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Faiblesses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– fréquence d'administration ;</li> <li>– manque ou absence de données (femmes enceintes, populations gériatriques..) ;</li> <li>– certains EI sont plus importants par rapport à Soliris® (réaction au site d'injection, diarrhée)<sup>98</sup> ;</li> <li>– possible risque d'augmentation du nombre d'infections ;</li> <li>– ne permet pas de guérir de l'HPN ;</li> <li>– hémolyses persistantes (même si diminuée par rapport à éculizumab).</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Opportunités</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– prix de Soliris® ;</li> <li>– certains pays n'ont pas accès à Soliris® à cause de ce prix ;</li> <li>– pas de traitement actuellement disponible ciblant de façon proximale le complément ;</li> <li>– pas de traitement actuellement disponible ciblant C3.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Menaces</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– sureté du dispositif médical ?</li> <li>– médicaments en développement ;</li> <li>– future association éculizumab et danicopan ;</li> <li>– biosimilaire à partir de 2025 (ABP 959) et 2027.</li> </ul>

Tableau 8. Analyse SWOT de pegcétacoplan.

Pegcétacoplan a donc beaucoup de points forts comme la prévention des hémolyses intra et extravasculaires et une auto-administration sous-cutanée.

L'administration cutanée peut être une force pour des patients traités par Soliris® depuis plusieurs années et où l'administration en IV peut s'avérer difficile. A l'inverse, la fréquence d'administration est une faiblesse puisque étant plus importante avec pegcétacoplan (deux fois par semaine) certains patients préféreront une administration IV avec Soliris® (une fois toutes les deux semaines) ou bien Ultomiris® (une fois toutes les huit semaines). De plus certaines données peuvent être absentes ou bien manquer pour pegcétacoplan, comme des données pour les populations spécifiques telles que la femme enceinte.

Des opportunités sont aussi présentes avec à ce jour l'absence de traitement inhibant de façon proximale le complément ainsi que le prix de Soliris® (\$409 500 par an aux États-Unis ou environ 400 000€ par an pour la Belgique) empêchant plusieurs patients des pays en voie de développement d'avoir accès à ce traitement. Le prix de Soliris® aux États-Unis variant selon plusieurs articles scientifiques, cette valeur ne doit pas être considérée comme définitive.<sup>54,140,141</sup>

D'autres entreprises pharmaceutiques s'intéressent aussi à l'HPN (développement d'ACH 4471, AMY 101 et LNP023) avec certaines molécules qui vont aussi inhiber de façon proximale le complément. La fin du brevet Soliris® qui devrait être en 2027 va amener la concurrence des biosimilaires sur le marché.

Par exemple, ABP 959 développé par Amgen sera disponible à partir de 2023 en Europe et 2025 aux États-Unis grâce à un accord entre Alexion et Amgen. Cela devrait permettre une

diminution des prix facturés dans l'HPN. D'autres biosimilaires sont actuellement en développement par CinnaGen et ISU Abxis.<sup>142,143</sup>

Le premier biosimilaire a d'ailleurs déjà été approuvé en Russie et est développé par Generium Pharmaceutical.<sup>144</sup>

#### 4. Accès au marché

A propos de la pénétration de pegcétacoplan sur le marché de l'HPN, celui-ci peut être divisé en deux parties. D'un côté les patients qui sont naïfs de tout traitement et d'un autre côté les patients qui sont traités par éculizumab. Dans cette deuxième partie, certains patients iront mieux grâce à éculizumab et leurs taux d'Hb va augmenter. Cependant il existe aussi des patients qui vont toujours avoir besoin de transfusions sanguines ou bien des symptômes qui vont persister malgré un traitement par éculizumab.

L'étude de phase III qui a recruté des patients naïfs de tout traitement est toujours en cours, nous supposons que la demande d'AMM a été effectuée pour que pegcétacoplan soit en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement dans l'HPN.

Comme dit précédemment (*voir I.J Un besoin clinique non satisfait*) 72% des patients traités par Soliris® présentent un taux d'Hb inférieur à 12g/dL et 36% nécessitent au moins une transfusion sanguine. Sachant que le marché de l'HPN en 2020 a une valeur de 3 milliards de dollars américain et qu'il sera de 5,8 milliards de dollars américain en 2025, l'entreprise Apellis peut espérer récupérer une partie du marché.

A propos du coût de production, nous pouvons supposer que ce coût sera similaire aux coûts de production actuels des peptides de taille similaire. Cela permettrait une diminution du prix par rapport au traitement standard actuel qui est un anticorps monoclonal.<sup>145</sup>

Les prix des médicaments orphelins sont particuliers puisque le coût de la recherche et du développement doivent être compensés dû à un nombre restreint de patients. L'exclusivité de marché ainsi que l'absence d'alternative thérapeutique font que les médicaments orphelins sont souvent chers avec un prix supérieur à 100 000 euros par patient par an (*voir Figure 28*).

	Disorder	Affected population	Estimated price (US\$)	Manufacturer
Ecuzumab (Soliris)	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; atypical haemolytic-uremic syndrome	2000	\$409 500	Alexion Pharmaceuticals
Idursulfase (Elaprase)	Mucopolysaccharidosis II	2000	\$375 000	Shire
Galsulfase (Naglazyme)	Mucopolysaccharidosis VI	1100	\$365 000	BioMarin Pharmaceuticals
Alglucosidase alpha (Myozyme)	Pompe disease	900	\$300 000	Genzyme, BioMarin
Riloncept (Arkalyst)	Muckle-Wells disease	2000	\$250 000	Regeneron
Algasidase beta (Fabrazyme)	Fabry disease	2200	\$200 000	Genzyme
Imiglucerase (Cerezyme)	Imiglucerase (Cerezyme)	5200	\$200 000	Genzyme
Laronidase (Aldurazyme)	Mucopolysaccharidosis I	600	\$200 000	Genzyme

Drug names are followed by brand names in parenthesis. Affected population sizes are estimates. Source: M Harper (2010).<sup>4</sup>

Figure 28. Liste de médicaments onéreux (aux USA).<sup>140</sup>



## J. Fixation du prix et remboursement

La fixation du prix se déroulera de différentes façon selon les pays. Aux États-Unis la négociation des prix est libre. De plus une partie du prix des médicaments doit être payée par le patient ce qui limite l'accès à ceux-ci.

En Europe, chaque pays est responsable de la fixation de ses prix et de son système de remboursement.

Par exemple, en France le taux de remboursement est déterminé grâce au service médical rendu (SMR) par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). Le prix d'un médicament est fixé grâce à l'amélioration au service médical rendu (ASMR) par le Comité économique des produits de santé (CEPS). Pour les médicaments innovants, la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) élabore un avis d'efficacité qui sera transmis au CEPS afin d'aider celui dans sa décision concernant le prix du médicament.

Le SMR évalue l'intérêt clinique du médicament :

- insuffisant où le médicament ne sera pas remboursé à faible ;
- modéré ;
- important pour un taux de remboursement de 65%.

L'ASMR évalue le progrès que le médicament apporte par rapport à d'autres traitements déjà sur le marché. L'ASMR peut aller de I à V. Un ASMR V indique qu'il n'y a pas de progrès thérapeutique. Un ASMR I indique un progrès thérapeutique majeur.<sup>146</sup>

Soliris® étant le premier médicament à traiter l'HPN, il a obtenu un SMR important. Cela lui permet d'être remboursé jusqu'à 65% en France. Son ASMR est de III (modérée) pour cette indication.<sup>147</sup>

En Belgique, les rapports d'évaluation à J60 et J120 par la Commission de remboursement des médicaments (CRM) nous permettent d'obtenir une estimation du coût de l'HPN sans traitement. Ces données proviennent de l'entreprise Alexion Pharmaceuticals afin de justifier le remboursement de Soliris®. Celles-ci sont :

*« Les transfusions sanguines [...] un total de 748,52 euros épargnés sur base annuelle par patient.*

*Les risques résiduels des transfusions (3/1000 risques infectieux ou réactions immunes aiguës), difficilement chiffrables mais sans doute très onéreux. Le risque de surcharge ferrique à traiter par déféroxamine par voie injectable à un coût annuel de plusieurs milliers d'euros, en fonction du poids et de la sévérité de la surcharge martiale. »*

Selon la CRM, il y a une faible incidence des surcharges en fer dans l'HPN.

*« Le traitement des événements thromboemboliques et leur prévention peut-être évalué à un coût moyen du traitement d'une thrombose veineuse profonde se monte en moyenne à 4.174,14 euros [...] et le coût d'un syndrome de Budd-Chiari peut être évalué [...] à 20.791,05 euros*

*[...] D'après ce laboratoire, il n'est donc pas irréaliste de considérer que ces patients représentent des coûts directs pour l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) de l'ordre de 10.000 à 20.000 euros. »<sup>148</sup>*

Quel que soit le pays, le prix et le remboursement des médicaments orphelins sont des éléments déterminants l'accès ou non d'un médicament par les patients. Les médicaments orphelins qui ne sont pas ou à moitié remboursés par les assurances maladies sont pratiquement inaccessibles à cause de leurs coûts onéreux pour les patients. Pour permettre un meilleur accès à ces médicaments orphelins certains pays ont mis en place des systèmes de soutien financier. Au

Canada, en Allemagne ou en Suisse lorsque la somme payée par le patient est supérieure à un certain montant, des aides financières sont accordées.<sup>149</sup>

En Australie, Italie ou aux Pays-Bas des programmes de remboursement spécifiques ont été mis en place. Ils sont nommés respectivement « Australia's Life-Saving Drug Program », « AIFA 5% Fund » et « Dutch Policy Rule for Expensive Hospital and Orphan Drug ».

A l'inverse, certains pays comme la Chine ou l'Inde qui comptent plus d'un milliard d'habitants n'ont pas de réglementation ou de plan national pour les médicaments orphelins. Les coûts de ces médicaments sont donc financés par le patient lui-même.<sup>150</sup>

Ce manque de politique de santé mais aussi le manque du nombre d'experts dans ces maladies rares freinent l'accès au marché. Cela engendre un retard du diagnostic et des difficultés pour se faire soigner. Certains patients ainsi que leurs familles parcourent de longues distances afin de pouvoir être soigné par un expert de leur maladie.<sup>150</sup>

En conclusion, plusieurs pays ont mis en place des réglementations à propos des médicaments orphelins. Malheureusement il existe encore des différences importantes entre les pays. L'exclusivité commerciale est une des incitations favorisant grandement la recherche et le développement des médicaments orphelins. Cependant cela aboutit aussi à un monopole et des prix excessifs limitant l'accès à certains patients nécessitant ces médicaments.<sup>149</sup>

Des autorités de santé comme la FDA ou l'EMA en collaboration avec les patients, les associations de patients, les médecins, les entreprises pharmaceutiques cherchent à améliorer les réglementations et recommandations mises en place. La FDA travaille actuellement sur le renouvellement du « Prescription Drug User Fee Act » (PDUFA). Quant à l'EMA, elle a partagé sa vision et ses différents objectifs jusqu'à 2025.

## **K. Perspectives de la réglementation dans les maladies rares**

La FDA, l'EMA et la Commission Européenne adaptent continuellement leurs réglementations et recommandations.

La FDA a mis en place le PDUFA qui est renouvelé tous les 5 ans.<sup>151</sup>

L'EMA a publié sa stratégie réglementaire jusqu'à 2025, ainsi qu'une analyse et un résumé d'un sondage adressé au public à propos de la première version de cette stratégie réglementaire.<sup>152,153</sup>

Enfin, la Commission Européenne a publié un résumé de son évaluation sur le règlement (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins.

### **1. Perspectives aux USA**

Le Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) a été créé en 1992 afin d'améliorer l'évaluation et la mise sur le marché des médicaments. Le PDUFA VI expirant en 2022, la FDA, les entreprises pharmaceutiques et les autres acteurs dans le domaine de la santé sont en train de développer le PDUFAVII qui sera autorisé de 2023 à 2027.<sup>151</sup>

Une des initiatives sur laquelle ils travaillent est le « Rare Disease Cures Accelerator (RDCA) ». Cette mise en place d'une meilleure coopération ainsi que des plateformes centralisées permettrait, entre autres de mieux, définir les maladies rares et d'incorporer la perspective du patient dans les critères cliniques d'évaluation.

Cette initiative se déroule en plusieurs étapes avec tout d'abord la promotion du partage sécurisé de données à propos des patients, puis encourager la standardisation de ces données collectées et enfin permettre aux chercheurs d'accéder à ces données. Cela permettrait une meilleure compréhension des maladies rares ainsi que leur évolution.



D'autres propositions pourraient être incorporées dans le PDUFA VII et ainsi améliorer l'évaluation et le développement des médicaments dans les maladies rares.

Tout d'abord la continuité des interactions entre la FDA, les patients et les entreprises pharmaceutiques tel que le « Patient-Focused Drug Development » (PFDD) qui permet lors de réunions publiques d'obtenir la perspective des patients.

Par exemple, la pandémie de COVID-19 a permis de développer considérablement les essais cliniques décentralisés. Une mise en place d'une réglementation relative à la télémédecine avec l'utilisation d'outils et de technologies digitales pourraient améliorer la prise en charge et le fonctionnement des essais cliniques dans les maladies rares. De même, le PDUFA VII pourrait encourager à la mise en place de nouveaux design innovants dans les essais cliniques.

Enfin, la collecte des données de vies réelles est un outil essentiel qui est utilisé durant la pandémie actuelle de COVID-19 et son utilisation va s'étendre de plus en plus.<sup>154</sup>

## 2. Programme en Europe

De son côté l'EMA a partagé sa vision et ses différents objectifs jusqu'à 2025 grâce à la publication de « l'EMA Regulatory Science to 2025 ». <sup>152</sup> Elle est responsable d'un environnement réglementaire qui promeut l'innovation et le développement de nouveaux médicaments répondant au mieux aux besoins des patients. L'engagement de l'EMA doit être proactif et favoriser les avancées réglementaires associées à une collaboration avec les différents acteurs de santé.

La stratégie réglementaire jusqu'en 2025 contient plusieurs objectifs stratégiques dont :

- la promotion et un engagement pour le programme PRIME ;

Cela se définit par une amélioration de la communication externe permettant une meilleure connaissance du programme PRIME. Une revue des avis scientifiques communiqués lors des programmes PRIME est prévue afin de permettre une meilleure flexibilité dans la procédure et de meilleures opportunités grâce à des discussions plus agiles. Enfin le système actuel devrait être optimisé afin de raccourcir le temps de développement et l'évaluation des médicaments tout en conservant la qualité des médicaments.

- une innovation des essais cliniques favorisée ;

Cela passe par une promotion ainsi qu'une aide au bon déroulement des essais cliniques qui sont complexes ou qui ont des designs innovants. Ce travail est une association entre le réseau européen de réglementation des médicaments, la Commission européenne et les acteurs de santé.

- l'investissement dans les initiatives pour les populations spécifiques ;

Cet investissement commence par une identification des domaines qui ont un plus grand besoin médical non satisfait avec une collecte des données difficile. De nouveaux moyens comme une collection de données en vie réelle ou un recrutement de patients de façon plus précoce se met en place. Cela permettrait de compléter les données des essais cliniques. De plus, il est prévu une meilleure collaboration entre les patients, les associations de patients et les acteurs de santé à propos des procédures réglementaires.

Il a aussi été mentionné dans l'analyse du sondage adressé au public à propos de la première version de la stratégie réglementaire jusqu'en 2025 qu'une revue critique du cadre juridique des médicaments orphelins manque. Cette revue permettrait de s'assurer que les mesures d'incitations mises en place ne l'emportent pas au détriment des patients.<sup>153</sup>

De plus, il y a un besoin de mieux décrire l'interrelation entre le conseil et l'évaluation, c'est à dire comment l'EMA gère les conflits d'intérêt des experts pour ces deux activités. Cela a

d'autant plus d'importance pour les maladies rares car peu d'experts sont spécialisés dans ce type de maladies.

Enfin, le partage des données à un niveau européen a aussi été souligné lors de cette consultation publique. Plus précisément, le besoin d'un alignement de l'EMA avec d'autres autorités de santé (FDA, les autorités de santé nationales et l'autorité de santé japonaise), par exemple de s'harmoniser à propos des critères demandés pour les designs des essais cliniques. Cela est particulièrement important pour les maladies rares.<sup>152,153</sup>

### 3. Évaluation du règlement (CE) n°141/2000 concernant les médicaments orphelins

La Commission européenne a publié le 11 Août 2020 une évaluation de deux règlements, le règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique (règlement (CE) n°1901/2006)<sup>155</sup> ainsi que le règlement concernant les médicaments orphelins (règlement (CE) n°141/2000).<sup>156</sup> Cette évaluation résulte de trois études indépendantes, de rapports de la Commission européenne et de l'EMA. Nous allons nous concentrer sur l'évaluation du règlement concernant les médicaments orphelins.

L'un des critères d'obtention de la désignation orpheline est le seuil de moins de 5 patients atteints sur 10 000. Celui-ci est remis en question : est-il toujours adapté pour déterminer le besoin du développement de médicament dans les maladies rares ? Les nouvelles technologies, comme les biomarqueurs ou la médecine personnalisée, ajoutent aussi une complexité réglementaire. Enfin, le nombre d'exclusivités accordées pour un même médicament serait à prendre avec plus de précaution.

Le règlement concernant les médicaments orphelins a permis une disponibilité plus rapide des médicaments orphelins avec une meilleure qualité de vie pour ces patients. Cependant cela a aussi provoqué une augmentation des coûts des systèmes de soins de santé.

Enfin les médicaments sont accessibles de façon inégale entre les états membres comme cela est expliqué dans la partie Accès au marché de cette thèse. Cela se justifie par des systèmes de tarification et de remboursement qui sont différents selon les états membres. Les entreprises pharmaceutiques prendront donc des décisions stratégiques variables en fonction des pays où elles souhaitent commercialiser leur médicament afin d'en tirer le meilleur profit.<sup>157</sup>

Pour conclure, pegcétacoplan est un médicament prometteur qui peut permettre de combler les besoins médicaux toujours présents malgré un traitement à Soliris®. La FDA vient d'ailleurs d'approuver ce médicament pour les patients atteints d'HPN et naïfs de tout traitement mais aussi les patients étant précédemment traités par Soliris® ou Ultomiris®.

## Conclusion

Cette thèse avait pour objectif d'expliquer le développement pharmaceutique de pegcétacoplan dans l'HPN mais aussi de mettre en avant les enjeux et les perspectives de la mise sur le marché de médicaments dans les maladies rares.

A propos de pegcétacoplan, ce médicament peut offrir une alternative aux patients ne répondant pas à Soliris®. Certaines questions restent en suspens telles que les futurs résultats de l'étude PRINCE mais aussi la constance entre les données des essais cliniques et les données en vie réelle de l'étude PEGASUS. Seront-ils similaires ? L'âge médian lors du diagnostic étant de 30 ans, qu'en sera-t-il des effets du médicament sur les femmes enceintes ?

La mise sur le marché de pegcétacoplan dans l'HPN, comme aux États-Unis où il vient d'être approuvé permet de concurrencer Soliris® et Ultomiris® qui étaient jusqu'à l'heure actuelle les seuls médicaments sur le marché pouvant traiter l'HPN. D'autres médicaments pourraient aussi être approuvés durant les prochaines années. Lors de la fin du brevet de l'exclusivité de marché de Soliris® nous pouvons aussi prédire l'arrivée des biosimilaires.

Pegcétacoplan est aussi à l'étude dans d'autres maladies qui sont en lien avec le complément. Il est étudié en hématologie dans la maladie des agglutinines froides, en néphrologie dans les glomérulopathies à C3G et la glomérulonéphrite membranoproliférative. Le médicament est aussi en étude en phase 3 par administration intra-vitréenne pour l'atrophie géographique et en phase 2 pour une maladie neurologique qui est la sclérose latérale amyotrophique aussi connue sous le nom de maladie de Charcot.<sup>158</sup> Si pegcétacoplan est autorisé dans ces maladies, cela peut permettre à Apellis Pharmaceuticals de compenser les coûts de la recherche et du développement du médicament.

Quant à l'HPN et son traitement, la qualité de vie de ces patients a considérablement augmentée. Avant 2007 (approbation de Soliris®), la survie de ces patients n'excédait pas 30 ans, les transfusions étaient un des seuls moyens afin de combattre l'hémolyse intra et extra-vasculaire. De nos jours, le traitement une fois toutes les deux semaines est bien toléré permettant même à certains de ces patients d'être indépendant des transfusions sanguines.

Malheureusement le prix de ces traitements pour l'HPN ne permettent pas à tous les patients d'y avoir accès au niveau international. En 2017, le « European Working Group ORPH-VAL » a publié des recommandations afin d'harmoniser le système de prix et remboursement existant en Europe afin d'assurer un système de santé durable.<sup>159</sup>

Par exemple, pour ces maladies rares il faudrait prendre en compte l'aspect multidimensionnel. C'est à dire que la maladie peut affecter le patient depuis la naissance, atteindre plusieurs organes et réduire de façon significative l'espérance de vie. Le manque de spécialiste et d'information sur la maladie augmente aussi le fardeau de la maladie pour le patient et sa famille.

Il faudrait donc prendre en compte de façon plus globale les maladies rares grâce à la prise en compte du patient, de la famille, des soignants et du système de santé.

Une autre recommandation qui pourrait permettre d'améliorer cet accès au marché est de comprendre l'évaluation effectuée par les autorités de santé et les payeurs, c'est à dire de comprendre quels sont les critères prioritaires qui influencent leur évaluation.

Des initiatives comme l'EUnetHTA<sup>160</sup> qui a été mise en place par la Commission Européenne et le modèle Clinical Added Value of Orphan Medicinal Products (CAVOMP) peuvent aussi réduire les contraintes liés au remboursement et à sa prise de décision.

L'existence d'un traitement pour une maladie rare est de nos jours, malheureusement, loin d'être une généralité. C'est à dire que 95% des patients atteints d'une maladie rare n'ont pas de traitement. Pour ces maladies rares, il existe plusieurs challenges tels qu'un manque de connaissance des maladies rares mais aussi un nombre de patients, de modèle animaux et de critères de jugement qui sont restreints. A cela s'additionnent l'incertitude financière, l'évolution de la réglementation et le manque d'harmonisation pour l'évaluation du prix et du remboursement pour l'Europe.

Les médicaments orphelins offrent tout de même l'opportunité d'améliorer l'égalité d'accès aux médicaments pour tous. Ainsi, il est du devoir de tous les acteurs en santé de travailler ensemble afin de s'assurer que cette promesse se réalise.<sup>159</sup>

# Bibliographie

1. Orphanet : Hémoglobinurie paroxystique nocturne [Internet]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=447](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=447)
2. EBMT Practical Guides for Nurses\_Paroxysmal Nocturnal Haemaglobinuria (PNH)\_FR.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration\\_legacy\\_files/document/EBMT%20Practical%20Guides%20for%20Nurses\\_Paroxysmal%20Nocturnal%20Haemaglobinuria%20%28PNH%29\\_FR.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/document/EBMT%20Practical%20Guides%20for%20Nurses_Paroxysmal%20Nocturnal%20Haemaglobinuria%20%28PNH%29_FR.pdf)
3. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2009 [cité 10 oct 2020];9. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/nri2620>
4. Blencowe H, Moorthie S, Petrou M, Hamamy H, Povey S, Bittles A, et al. Rare single gene disorders : estimating baseline prevalence and outcomes worldwide. *J Community Genet* [Internet]. 2018 [cité 3 avr 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6167259/>
5. Spotlight on rare diseases - The Lancet Diabetes & Endocrinology [Internet]. [cité 3 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(19\)30006-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(19)30006-3/fulltext)
6. Orphanet : À propos des maladies rares [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR)
7. Crosby WH. Historical Review : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria A Classic Description by Paul Strübing in 1882, and a Bibliography of the Disease. *Blood* [Internet]. 1951 [cité 5 oct 2020];6. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/6/3/270/7080/Historical-Review-Paroxysmal-Nocturnal>
8. Parker CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An Historical Overview. *Hematology* [Internet]. 2008 [cité 29 avr 2020];2008. Disponible sur: <https://ashpublications.org/hematology/article/2008/1/93/95843/Paroxysmal-Nocturnal-Hemoglobinuria-An-Historical>
9. Historical aspects of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria : ‘defining the disease’. *Br J Haematol* [Internet]. 2002 [cité 29 avr 2020];117. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2141.2002.03374.x>
10. Brodsky RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In: *Hematology* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323357623000317>
11. Parker CJ. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol* [Internet]. 2007 [cité 13 janv 2019];35. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301472X07000586>
12. Complement and its role in innate and adaptive immune responses [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/cr2009139.pdf>

13. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné J-M, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : a review. *Eur J Haematol* [Internet]. 2015 [cité 13 janv 2019];95. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejh.12543>
14. Peffault de Latour R, Amoura Z, Socié G. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Rev Médecine Interne* [Internet]. 2010 [cité 6 mai 2020];31. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S024886630900023X>
15. Miyata T, Takeda J, Iida Y, Yamada N, Inoue N, Takahashi M, et al. The cloning of PIG-A, a component in the early step of GPI-anchor biosynthesis. *Science*. 1993;259.
16. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 2017 [cité 28 juin 2020];3. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/nrdp201728>
17. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) APLASIES MEDULLAIRES ACQUISES ET CONSTITUTIONNELLES [Internet]. [cité 29 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/aplasie\\_medullaire\\_pnds\\_\\_20190813.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/aplasie_medullaire_pnds__20190813.pdf)
18. Signs and Symptoms - PNH National Service Leeds [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.pnhleeds.co.uk/patients/what-is-pnh/signs-and-symptoms/>
19. HPN-AM 2018 : 4-L'HPN, c'est quoi ? [Internet]. 2019 [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=CX3tQhcGUOU&t=521s>
20. L'HPN [Internet]. H.P.N & Aplasie Médullaire Idiopathique. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://hpnfrance.com/lhpn/>
21. Itd R and M. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treatment Market Size, Share & Trends Analysis Report By Treatment (Medication, Stem Cell Transplant, Blood Transfusion), And Segment Forecasts, 2018 - 2025 [Internet]. [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.researchandmarkets.com/reports/4668035/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh>
22. Alexion Pharmaceuticals. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Registry [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 mai [cité 28 mai 2020]. Report No.: NCT01374360. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01374360>
23. [comparaison\\_internationale\\_des\\_prix\\_des\\_medicaments\\_20151218.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/comparaison_internationale_des_prix_des_medicaments_20151218.pdf) [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/comparaison\\_internationale\\_des\\_prix\\_des\\_medicaments\\_20151218.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/comparaison_internationale_des_prix_des_medicaments_20151218.pdf)
24. Meyers G, Weitz I, Lamy T, Cahn J-Y, Kroon H-A, Severino B, et al. Disease-Related Symptoms Reported across a Broad Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2007 [cité 10 juin 2020];110. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/110/11/3683/58093/Disease-Related-Symptoms-Reported-across-a-Broad>
25. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2005 [cité 13 janv 2019];106. Disponible sur:

<http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2005-04-1717>

26. Aplasie medullaire Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)\_20190813.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/aplasie\\_medullaire\\_pnds\\_\\_20190813.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/aplasie_medullaire_pnds__20190813.pdf)
27. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>
28. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 [cité 4 janv 2019];333. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJM199511093331904>
29. Dezern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 1 – Clinical Utility. *Cytometry B Clin Cytom* [Internet]. 2018 [cité 10 mai 2020];94. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cyto.b.21608>
30. Röth A, Maciejewski J, Nishimura J-I, Jain D, Weitz JI. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. *Eur J Haematol* [Internet]. 2018 [cité 12 mai 2020];101. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/ejh.13059>
31. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol* [Internet]. 2019 [cité 11 mai 2020];102. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejh.13176>
32. Emile C. Diagnostic et suivi biologique de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). *Option/Bio* [Internet]. 2015 [cité 10 juin 2020];26. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0992594515301781>
33. PNH\_CATCH\_Tool\_French.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.pnhnetwork.ca/Content/assets/docs/resources/PNH\\_CATCH\\_Tool\\_French.pdf](https://www.pnhnetwork.ca/Content/assets/docs/resources/PNH_CATCH_Tool_French.pdf)
34. Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I, Ortiz F, Andreasen J, Payne D, 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* [Internet]. 2018 [cité 10 mai 2020];94. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cyto.b.21610>
35. Manivannan P, Ahuja A, Pati HP. Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria : Recent Advances. *Indian J Hematol Blood Transfus* [Internet]. 2017 [cité 11 juin 2020];33. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640555/>
36. Illingworth A, Marinov I, Sutherland DR, Wagner-Ballon O, DelVecchio L. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 3 – Data Analysis, Reporting and Case Studies. *Cytometry B Clin Cytom* [Internet]. 2018 [cité 10 mai 2020];94. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cyto.b.21609>
37. HPN-AM 2018 : 6-Comment faire le diagnostic biologique de l'HPN ? - YouTube

[Internet]. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=gOdyu7BcsFU>

38. Doutrelon C, Skopinski S, Boulon C, Constans J, Viillard J-F, Peffault de Latour R. L'hémoglobininurie paroxystique nocturne : une cause méconnue de thrombose ? J Mal Vasc [Internet]. 2015 [cité 6 mai 2020];40. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0398049915001237>

39. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, Guibert S de, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : a treatment versus no-treatment study. Am J Hematol [Internet]. 2016 [cité 14 juill 2020];91. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.24278>

40. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2015;373.

41. Hémoglobininurie Paroxystique Nocturne-Orphanet [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/HemoglobininurieParoxystiqueNocturne\\_FR\\_fr\\_EMG\\_ORPHA447.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/HemoglobininurieParoxystiqueNocturne_FR_fr_EMG_ORPHA447.pdf)

42. Drug View - GlobalData Intelligence Center - Pharma [Internet]. [cité 3 avr 2021]. Disponible sur: <https://pharma.globaldata.com/DrugsView/ProductView?ProductId=8863&ProductType=0,1>

43. Fiche info - SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61969188%20#>

44. Röth A, Dühsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. Eur J Haematol [Internet]. 2011 [cité 1 sept 2020];87. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0609.2011.01701.x>

45. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood [Internet]. 2011 [cité 1 sept 2020];117. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/117/25/6786/24362/Long-term-treatment-with-eculizumab-in-paroxysmal>

46. HAS Avis économique Soliris 13102020.pdf [Internet]. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/soliris\\_13102020\\_avis\\_economique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/soliris_13102020_avis_economique.pdf)

47. Stern RM, Connell NT. Ravulizumab : a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Ther Adv Hematol. 2019;10:2040620719874728.

48. Czarska-Thorley D. Ultomiris EMA [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris>

49. Ultomiris FDA [Internet]. [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo>



=761108

50. Alexion | Official French Website [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://alexionpharma.fr/nos-medicaments>
51. EMA-EPAR-Ultomiris [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_fr.pdf)
52. Alexion Announces Phase 3 Study of Weekly Subcutaneous ULTOMIRIS® (ravulizumab-cwvz) Met Primary Endpoint | Alexion Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: <https://ir.alexion.com/news-releases/news-release-details/alexion-announces-phase-3-study-weekly-subcutaneous-ultomiris>
53. GlobalData Intelligence Center - Pharma [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://pharma.globaldata.com/sector/coredetails/801028?type=Pipeline>
54. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria : Time for Proximal Complement Inhibition ? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol [Internet]. 2019 [cité 2 juill 2020];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01157/full>
55. Alexion Completes Acquisition of Achillion | Alexion Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: <https://ir.alexion.com/news-releases/news-release-details/alexion-completes-acquisition-achillion>
56. EHA25 VIRTUAL - Web App [Internet]. [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: <https://eha25-eha.web.indrina.com/search/page/list/5db0358bf4d01d313c664587/programelement/5eb52c8d5275843e2bded823>
57. Pipeline | Alexion [Internet]. <https://alexion.com>. [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: <https://alexion.com>
58. European Medicines Agency Grants PRIME Designation to Danicopan for Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients Who Are Not Adequately Responding to a C5 Inhibitor | Achillion Pharmaceuticals [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <http://ir.achillion.com/news-releases/news-release-details/european-medicines-agency-grants-prime-designation-danicopan>
59. PRIME : priority medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
60. BioCryst's Oral Factor D Inhibitor, BCX9930, Shows Clinical Benefit as Monotherapy Through 400 mg bid in Treatment-naïve PNH Patients | BioCryst Pharmaceuticals [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://ir.biocryst.com/news-releases/news-release-details/biocrysts-oral-factor-d-inhibitor-bcx9930-shows-clinical-benefit>
61. Novartis Pharmaceuticals. A Multi-center, Randomized, Open-label, Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study, Assessing Multiple LNP023 Doses in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Active Hemolysis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mai [cité 13 juill 2020]. Report No.: NCT03896152. Disponible sur:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896152>

62. Novartis announces positive results from Phase II study of LNP023 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [Internet]. Novartis. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-positive-results-from-phase-ii-study-lnp023-patients-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh>

63. Novartis R&D Day [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/2019-12-05-novartis-r-d-day-investor-presentation.pdf>

64. Amyndas Pharmaceuticals S.A. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of a Single Ascending Dose (SAD) and a Multiple Dose (MD) of the Complement Inhibitor AMY-101. A Prospective, Single-center, Open-label, First-In-Human (FIH) Clinical Study in Healthy Male Volunteers [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2018 janv [cité 5 avr 2021]. Report No.: NCT03316521. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03316521>

65. EMA Paper-Criteria to be fulfilled by patient, consumer and healthcare professional organisations involved in EMA activities [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/criteria-be-fulfilled-patient-consumer-healthcare-professional-organisations-involved-european\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/criteria-be-fulfilled-patient-consumer-healthcare-professional-organisations-involved-european_en.pdf)

66. The added value of patient organisations [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.eu-patient.eu/globalassets/library/publications/epf\\_added\\_value\\_report\\_final.pdf](https://www.eu-patient.eu/globalassets/library/publications/epf_added_value_report_final.pdf)

67. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* [Internet]. 2020 [cité 24 juill 2020]; Disponible sur: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2019.236877>

68. McKinley CE, Richards SJ, Munir T, Griffin M, Mitchell LD, Arnold L, et al. Extravascular Hemolysis Due to C3-Loading in Patients with PNH Treated with Eculizumab : Defining the Clinical Syndrome. *Blood* [Internet]. 2017 [cité 10 juill 2020];130. Disponible sur: [https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement\\_1/3471/114736/Extravascular-Hemolysis-Due-to-C3-Loading-in](https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement_1/3471/114736/Extravascular-Hemolysis-Due-to-C3-Loading-in)

69. Berentsen S, Hill A, Hill QA, Tvedt THA, Michel M. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2019 [cité 24 juill 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6734604/>

70. Specialty Drugs : 10 of the Most Expensive [Internet]. [Drugs.com](https://www.drugs.com). [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/slideshow/top-10-most-expensive-drugs-1274>

71. LEEM - Recherche et développement [Internet]. [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>

72. Orphanet. À propos des médicaments orphelins [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS\\_CLINICALTRIALS](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_CLINICALTRIALS)

73. Promoting the orphan drug development [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.eurordis.org/content/promoting-orphan-drug-development>
74. Ricklin D, Lambris JD. Compstatin : A Complement Inhibitor on its Way to Clinical Application. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2008 [cité 20 janv 2019];632. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700864/>
75. Sahu A, Kay BK, Lambris JD. Inhibition of human complement by a C3-binding peptide isolated from a phage-displayed random peptide library.
76. Mastellos DC, Yancopoulou D, Kokkinos P, Huber-Lang M, Hajishengallis G, Biglarnia AR, et al. Compstatin : a C3-targeted complement inhibitor reaching its prime for bedside intervention. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2015 [cité 19 janv 2019];45. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4380746/>
77. Vega C. APL-2 and complement inhibition ; a potential treatment of PNH and other complement - mediated diseases. 2020 [cité 21 juill 2020]; Disponible sur: <https://apellis.com/presentations/07c97663e2ad43e581dd4fdea522be63.pdf>
78. Parrott MC, DeSimone JM. Relieving PEGylation. *Nat Chem*. 2011;4:13-4.
79. Apellis to Present Pivotal Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Data at 25th EHA Annual Congress | Apellis Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-present-pivotal-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh>
80. European Medicines Agency. Regulatory compliance : How to shape a non-clinical development program and paediatric requirements [Internet]. 2016 [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=Wnbsl280Q0M>
81. Développement non clinique : types d'études non cliniques [Internet]. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/developpement-non-clinique-types-detudes-non-cliniques/?lang=fr>
82. ICH guideline S2 (R1) on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-step\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-step_en.pdf)
83. 2006 - S 7 B The nonclinical Evaluation of the Potential .pdf [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-7-b-nonclinical-evaluation-potential-delayed-ventricular-repolarization-qt-interval\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-7-b-nonclinical-evaluation-potential-delayed-ventricular-repolarization-qt-interval_en.pdf)
84. ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s5-r3-guideline-reproductive-toxicology-detection-toxicity-reproduction-human-pharmaceuticals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s5-r3-guideline-reproductive-toxicology-detection-toxicity-reproduction-human-pharmaceuticals_en.pdf)
85. OECD - 2020 - Test No. 471 Bacterial Reverse Mutation Test.pdf [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071247-en.pdf?expires=1629650386&id=id&accname=guest&checksum=E372FA68BBE872F49111D9756B927BB0>

86. Test No. 487 : Test du Micronoyau in vitro sur Cellules de Mammifères [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264878-fr.pdf?expires=1618088283&id=id&acname=guest&checksum=2CD9EF3849EE4FA98704C15D07683A73>
87. Test No. 490 : Essai In Vitro de Mutation Génique Sur Cellules de Mammifères Utilisant le Gène de la Thymidine Kinase [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264264915-fr.pdf?expires=1618088224&id=id&acname=guest&checksum=AD0EB32C20BA889E444337B7C1820251>
88. Test No. 443 : Extended one-generation reproductive toxicity study [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264185371-en.pdf?expires=1618089354&id=id&acname=guest&checksum=87C117FD1EE6215534FA2B9E7C601289>
89. ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing-authorisation_en.pdf)
90. Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brändli-Baiocco A, Cavagnaro J, Dempster M, et al. PEGylated Biopharmaceuticals : Current Experience and Considerations for Nonclinical Development. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2015 [cité 28 sept 2020]; Disponible sur: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0192623315591171?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0192623315591171?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
91. Vega C. APL-2 and complement inhibition ; a potential treatment of PNH and other complement - mediated diseases.
92. Nieto-Gutierrez - Non-clinical Assessment Requirements.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-non-clinical-assessment-requirements\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-non-clinical-assessment-requirements_en.pdf)
93. Grossi FV, Bedwell P, Deschatelets P, Edis L, Francois CG, Johnson PJ, et al. APL-2, a Complement C3 Inhibitor for the Potential Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) : Phase I Data from Two Completed Studies in Healthy Volunteers. *Blood* [Internet]. 2016 [cité 11 janv 2019];128. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/1251>
94. Empaveli Integrated Review FDA [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2021/215014Orig1s000IntegratedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215014Orig1s000IntegratedR.pdf)
95. Abstract : Inhibition of C3 With APL-2 Results in Normalization of Markers of Intravascular and Extravascular Hemolysis in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) [Internet]. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://apellis.com/presentations/2018%20-%20ASH%20poster%20PNH.pdf>
96. Apellis R&D Day 2018 [Internet]. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: [https://investors.apellis.com/system/files-encrypted/nasdaq\\_kms/assets/2018/10/01/10-34-27/Apellis-RDDay-\\_Final.pdf](https://investors.apellis.com/system/files-encrypted/nasdaq_kms/assets/2018/10/01/10-34-27/Apellis-RDDay-_Final.pdf)
97. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Phase IIa, Open Label, Multiple Dose Study to Assess the

Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered APL-2 in Subjects With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 mars [cité 24 juill 2020]. Report No.: NCT03593200. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03593200>

98. PEGASUS Phase 3 Detailed Results Conference Call.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <https://investors.apellis.com/static-files/c56ce244-6ba0-4003-b3a4-f94e3ff8a394>

99. Apellis Completes Enrollment in Phase 3 Study of Pegcetacoplan in Treatment-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) | Apellis Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-completes-enrollment-phase-3-study-pegcetacoplan>

100. Apellis Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 août [cité 18 sept 2020]. Report No.: NCT04085601. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04085601>

101. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Tietje C, Brouder A, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: [https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081\\_085.xml](https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml)

102. International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/medicines/services/inn/BioReview2016.pdf?ua>

103. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) PL120 [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/innlists/PL120.pdf?ua=1>

104. Recruiting patients with glomerular disease for a phase 2 trial | Apellis APL-2 Renal Trial [Internet]. Discovery. 2015 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://discoveryclinicaltrial.com/>

105. ChemIDplus - Pegcetacoplan [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/2019171-69-6>

106. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AA37](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA37)

107. Aarti Nimesh. Freeze drying [Internet]. Technology présenté à; 11:41:39 UTC [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/AartiNimesh/freeze-drying-30980094>

108. Académie nationale de Pharmacie - Définition Poudre [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Poudre>

109. Pharmacopée Européenne [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: [https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Query\\_SW?vSelectName=1&vContains=1&vtsubName=st%E9rilit%E9&SWTP=1&OK=Search](https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Query_SW?vSelectName=1&vContains=1&vtsubName=st%E9rilit%E9&SWTP=1&OK=Search)

110. Sterility Test | USP [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.usp.org/harmonization-standards/pdg/general-methods/sterility-test>
111. Formes galéniques administrées par voies parentéra.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: [http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble\\_1112/wouessi\\_djewe\\_denis/wouessi\\_djewe\\_denis\\_p06/wouessi\\_djewe\\_denis\\_p06.pdf](http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/wouessi_djewe_denis/wouessi_djewe_denis_p06/wouessi_djewe_denis_p06.pdf)
112. US Patent for Cell-reactive, long-acting, or targeted compstatin analogs and uses thereof Patent (Patent # 10,125,171 issued November 13, 2018) - Justia Patents Search [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://patents.justia.com/patent/10125171>
113. Clinical Trials Register [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004268-36/FR>
114. Patent Cell-penetrating compstatin analogs and uses thereof. [cité 12 sept 2020]; Disponible sur: <https://patents.justia.com/patent/10308687>
115. Abraham J. Stability Testing Of New Drug Substances and Products Q1A(R2). In: Tietje C, Brouder A, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 16 sept 2020]. p. 1041-53. Disponible sur: [https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081\\_085.xml](https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml)
116. Enable Injections [Internet]. Enable Injections. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://enableinjections.com/>
117. Kovalainen M, Mönkäre J, Riikonen J, Pesonen U, Vlasova M, Salonen J, et al. Novel Delivery Systems for Improving the Clinical Use of Peptides. Pharmacol Rev [Internet]. 2015 [cité 17 sept 2020];67. Disponible sur: <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/67/3/541>
118. Enable Smart enFuse® [Internet]. Enable Injections. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://enableinjections.com/technology/enable-smart-enfuse/>
119. Règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et du conseil - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n°178/2002 et le règlement (CE) n°1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>
120. Wearable Injectors Issue Sep 2018 [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ondrugdelivery.com/wp-content/uploads/2018/09/Wearable-Injectors-ONdrugDelivery-Issue-90-Sep-2018.pdf>
121. EMA GVP Risk Management Systems Presentation April 2012 [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-good-pharmacovigilance-practice-risk-management-systems\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-good-pharmacovigilance-practice-risk-management-systems_en-0.pdf)
122. Risk-management plans | European Medicines Agency [Internet]. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pharmacovigilance/risk-management/risk-management-plans>
123. Brodsky RA. How is the PNH Registry governed? [cité 4 oct 2020]; Disponible sur: <https://pnhsources.com/physicians/wp-content/uploads/sites/3/2016/12/PNH-Registry->

124. Ultomiris - Carte de Surveillance patient [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/RMA/U/Ultomiris/ultomiris\\_patient\\_fr\\_carte.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/RMA/U/Ultomiris/ultomiris_patient_fr_carte.pdf)
125. Enable Injections Webpage [Internet]. Enable Injections. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://enableinjections.com/>
126. FDA Guidance - Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs .pdf [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Expedited-Programs-for-Serious-Conditions-Drugs-and-Biologics.pdf>
127. Conditional marketing authorisation [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
128. Eur-Lex Médicaments orphelins pour les maladies rares [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM:121167>
129. EUR-Lex - 32000R0141 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 018 du 22/01/2000 p. 0001 - 0005; OPOCE; [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32000R0141&from=EL>
130. EMA Guidance-Procedural advice orphan medicinal product designation [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-orphan-medicinal-product-designation-guidance-sponsors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-orphan-medicinal-product-designation-guidance-sponsors_en.pdf)
131. Medicaments\_Orphelins.pdf [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Medicaments\\_Orphelins.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Medicaments_Orphelins.pdf)
132. John Swann, Ph.D. The Story Behind the Orphan Drug Act. FDA [Internet]. 2019 [cité 6 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/industry/orphan-products-development-events/story-behind-orphan-drug-act>
133. Electronic Code of Federal Regulations (eCFR) [Internet]. Electronic Code of Federal Regulations (eCFR). [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ecfr.gov/>
134. Early Marketing Authorization and Market Access [Internet]. ORPHA Strategy Consulting. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.orphastrategy.com/early-access-resources/>
135. Apellis Pharmaceuticals' APL-2 Receives Fast Track Designation from the FDA for the Treatment of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria | Apellis Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-pharmaceuticals-apl-2-receives-fast-track-designation-0>
136. FDA Grants Orphan Drug Designation for BCX9930 in PNH | BioCryst Pharmaceuticals [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://ir.biocryst.com/news-releases/news-release-details/fda-grants-orphan-drug-designation-bcx9930-pnh>

137. Akari Therapeutics Announces FDA Fast Track Designation For Coversin [Internet]. Akari Therapeutics. 2017 [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.akaritx.com/2017/03/30/akari-therapeutics-announces-fda-fast-track-designation-for-coversin/>
138. Apellis Announces U.S. Food and Drug Administration (FDA) Approval of EMPAVELI™ (pegcetacoplan) for Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) | Apellis Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [cité 22 mai 2021]. Disponible sur: <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-announces-us-food-and-drug-administration-fda-approval>
139. Combination Product Definition Combination Product Types. FDA [Internet]. 2019 [cité 6 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/combination-products/about-combination-products/combination-product-definition-combination-product-types>
140. Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, Costa E, Simoens S, Schaefer F, et al. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. The Lancet [Internet]. 2018 [cité 14 sept 2020];392. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618310699>
141. Soliris\_j120\_Evaluation des commentaires et de la réponse du demandeur aux questions posées dans le rapport J60 par la Commission de Remboursement des Médicaments.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/soliris\\_j120.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/soliris_j120.pdf)
142. PNH treatment: ABP 959, a biosimilar to Soliris, is in clinical trials [Internet]. Pharmaceutical Technology. 2019 [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/pnh-treatment/>
143. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treatment Market Report, 2025 [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh-market>
144. Russian Drug Maker Gains World's First Approval for Biosimilar Eculizumab [Internet]. The Center For Biosimilars. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.centerforbiosimilars.com/view/russian-drug-maker-gains-worlds-first-approval-for-biosimilar-eculizumab->
145. Annual Report 27 Feb 2020 [Internet]. [cité 26 août 2020]. Disponible sur: <https://investors.apellis.com/static-files/1b7dd6da-32cf-4eb8-8b1e-1e9071f7b8d4>
146. HAS- Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit\\_medicament\\_ct\\_ceesp-160317.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-160317.pdf)
147. Avis Commission de la transparence - Soliris - 24 Octobre 2007 [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5024\\_soliris\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf)
148. Evaluation belge rapport jour 60 - Soliris [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/soliris\\_j60.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/soliris_j60.pdf)
149. Gammie T, Lu CY, Babar ZU-D. Access to Orphan Drugs : A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. PLoS ONE [Internet]. 2015 [cité 24



sept 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4599885/>

150. Bouwman ML, Sousa JJS, Pina MET. Regulatory issues for orphan medicines: A review. *Health Policy Technol.* 2020;9:115-21.

151. Prescription Drug User Fee Amendments [Internet]. FDA. FDA; 2021 [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/prescription-drug-user-fee-amendments>

152. EMA Regulatory Science to 2025.pdf [Internet]. [cité 1 août 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf)

153. EMA Regulatory Science to 2025 - Analysis and summaries of public consultation results [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/comments/analysis-summaries-public-consultation-results-ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/comments/analysis-summaries-public-consultation-results-ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf)

154. NORD - PDUFA VII Continuing Progress for Rare Disease Patients [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/140840/download>

155. Règlement (CE) n°1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n°1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004 [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=EN>

156. Règlement (CE) n°141/2000 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_fr.pdf)

157. Commission Européenne - Évaluation conjointe du règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique et du règlement (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation\\_eval\\_swd\\_2020-164\\_exec-sum\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation_eval_swd_2020-164_exec-sum_fr.pdf)

158. Our Pipeline - Therapeutics for Ophthalmology, Hematology, Nephrology & Gene Therapy | Apellis Pharmaceuticals [Internet]. Apellis.com. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://apellis.com/our-science/our-pipeline/>

159. Annemans L, Aymé S, Le Cam Y, Facey K, Gunther P, Nicod E, et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 [cité 24 sept 2020];12. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0601-9>

160. European Commission. EUNetHTA Joint Actions [Internet]. Public Health - European Commission. 2016 [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/technology\\_assessment/joint\\_actions\\_en](https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/joint_actions_en)

161. Apellis Reports Positive Top-line Results from Phase 3 Head-to-Head Study of

Pegcetacoplan (APL-2) Compared to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) | Apellis Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-reports-positive-top-line-results-phase-3-head-head>

# Annexes

## **Annexe 1. Proposition du résumé des caractéristiques du produit de pegcétacoplan.**

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Empaveli® 1080 mg, poudre et solvant pour solution injectable.

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Pegcétacoplan.....1080 mg pour un flacon de poudre

Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 54 mg/mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution injectable.

### **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

#### **4.1. Indications thérapeutiques**

Empaveli® est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui présentent une hémolyse associée à un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie malgré un traitement à éculizumab ou ravulizumab.

#### **4.2. Posologie et mode d'administration**

Empaveli® doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques.

##### Posologie

Le schéma posologique recommandé consiste en une dose de 1 080 mg administrée deux fois par semaine ou tous les trois jours par voie sous-cutanée.

L'HPN est une maladie chronique et il est recommandé de poursuivre le traitement par pegcétacoplan durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption du traitement par pegcétacoplan ne soit cliniquement justifiée (voir rubrique 4.4).

##### Populations particulières

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

##### Mode d'administration

Le produit doit être administré par voie sous-cutanée.

La perfusion par voie sous-cutanée pour le traitement à domicile doit être mise en place et supervisée par un médecin spécialisé. Le patient doit être formé à l'utilisation d'une pompe ou

du dispositif médical Enable EnFuse®, à la tenue d'un journal de traitement, à l'identification des effets indésirables graves ainsi que les mesures à prendre en cas de survenue d'un effet indésirable grave.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Patients présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue lors de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4) ;
- Patients sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis* à moins de recevoir une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination (voir rubrique 4.4).

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Infection à méningocoque grave

Du fait de son mécanisme d'action, l'utilisation de pegcétacoplan augmente la prédisposition du patient à une infection/une septicémie à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre les infections à méningocoque au moins deux semaines avant l'instauration du traitement par pegcétacoplan, à moins que le risque dû au fait de retarder le traitement par pegcétacoplan soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients pour lesquels le traitement par pegcétacoplan a été initié dans un délai inférieur à 2 semaines après la vaccination antiméningococcique doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Les patients doivent recevoir la primovaccination ou la vaccination de rappel conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur.

La vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque. Des cas d'infections ont été rapportés chez des patients traités par pegcétacoplan durant les études cliniques. Tous les patients doivent être surveillés afin de dépister tout signe précoce d'infection et de septicémie à méningocoque, examinés immédiatement en cas de suspicion d'infection et traités par une antibiothérapie appropriée si nécessaire. Les patients doivent être informés des signes et symptômes, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge médicale immédiate. Les médecins doivent remettre aux patients la brochure d'information patient et la carte de surveillance patient (*Voir Annexe I*).

#### Vaccination

Avant l'instauration du traitement par pegcétacoplan, il est recommandé que les patients atteints d'HPN soient vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients atteints de maladies médiées par le complément dont l'HPN peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, tels qu'une hémolyse. Les patients doivent donc être étroitement suivis après avoir reçu la vaccination recommandée, pour surveiller les symptômes de leur maladie.

#### Autres infections systémiques

Le traitement par pegcétacoplan doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives. Pegcétacoplan inhibe l'activation de la voie proximale du complément ; par conséquent, les patients peuvent présenter une prédisposition accrue aux infections causées par *Neisseria* sp. et par des bactéries encapsulées. Des cas d'infections ont été rapportés.

Les patients doivent être informés des mentions figurant dans la notice afin d'être sensibilisés à la possibilité d'infections potentiellement graves ainsi qu'à leurs signes et symptômes.

#### Réactions à l'injection

L'administration de pegcétacoplan peut entraîner des réactions lors de l'injection sous-cutanée. Au cours des essais cliniques menés dans l'HPN, des patients (15 patients atteints d'HPN sur 41) ont présenté des réactions au niveau du site d'injection. La plupart de ces événements étaient d'une sévérité moyenne en début de traitement.

En cas de réaction au niveau du site d'injection, l'injection doit être arrêtée et des mesures de support appropriées doivent être mises en place en cas d'apparition de signes d'instabilité cardiovasculaire ou de détresse respiratoire.

#### Précautions d'emploi

Empaveli® ne doit pas être administré à des doses supérieures aux doses recommandées. Le médicament ne doit pas être administré à des concentrations supérieures à 54 mg/mL lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée car cette voie d'administration augmente le risque de réactions locales (voir rubrique 6.6).

#### Interruption du traitement chez les patients atteints d'HPN

Si les patients atteints d'HPN interrompent le traitement par pegcétacoplan, ils doivent être étroitement suivis afin de dépister tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire ou extravasculaire grave, mis en évidence par une élévation du taux sérique des LDH associée à une diminution soudaine de la taille du clone HPN ou du taux d'Hb ou par la réapparition de symptômes tels que : fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, difficultés respiratoires (dyspnée), événement indésirable vasculaire majeur (incluant thromboses), dysphagie, ou troubles de l'érection. La surveillance de tout patient interrompant le traitement par pegcétacoplan doit se poursuivre pendant au moins 16 semaines pour détecter toute hémolyse et toute autre réaction. En cas d'apparition de signes et de symptômes d'hémolyse après l'interruption, y compris une élévation du taux des LDH, il est nécessaire d'envisager la reprise du traitement par pegcétacoplan.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement.

#### Grossesse

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat et le lapin.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité lors de la reproduction.

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de pegcétacoplan chez la femme enceinte.

### Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage de pegcétacoplan dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

### Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible chez l'homme.

## **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Pegcétacoplan n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8. Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : les réactions au site d'injection (36,6%), diarrhées (22%), céphalées (7.3%) et asthénie (4.9%).<sup>161</sup>

## **4.9. Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté jusqu'à présent. En cas de surdosage, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et le patient doit être étroitement surveillé.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : non encore attribué.

### Mécanisme d'action

Pegcétacoplan est un peptide cyclique pegylé se liant spécifiquement à C3. Cette liaison permet d'inhiber l'hémolyse intravasculaire médiée par C5 mais aussi l'hémolyse extravasculaire médiée par C3b.

### Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité de pegcétacoplan chez les patients atteints d'HPN ont été évaluées au cours d'une étude de phase III randomisée en ouvert, contrôlée par comparateur actif.

### Étude PEGASUS

Cette étude s'est déroulée chez des patients atteints d'HPN où l'anémie persistait (taux d'Hb <10.5 g/dL) malgré un traitement par Soliris® depuis au moins 3 mois.

Le critère de jugement principal de cette étude est la variation entre la valeur de base et la valeur à la 16<sup>ème</sup> semaine du taux d'Hb. Les résultats ont démontré une supériorité de pegcétacoplan par rapport à éculizumab à propos de ce critère de jugement. La différence en moyenne était de 3.84 g/dL entre éculizumab et pegcétacoplan (p<0.0001).

### **5.2. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélées de risque particulier pour l'homme.

Il n'y a pas eu d'effet génotoxique observé lors des trois tests, le test d'Ames, le test de microyau TK6 *in vitro* et le test sur les micronoyaux de souris. Aucun effet tératogène de pegcétacoplan n'a été décelé durant ces études.

Une dégénération minimale des tubules rénaux a été observée pour une dose supérieure ou égale à 28 mg/kg/j.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Mannitol  
Acétate de sodium  
Chlorure de sodium  
Polysorbate 80  
Eau pour préparations injectables

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

24 mois

Après avoir été reconstitué, la stabilité physico-chimique pendant l'utilisation a été démontrée pendant 2 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C). Le produit doit être utilisé immédiatement après sa reconstitution.

Précautions particulières de conservation :  
Le produit doit être conservé à l'abri de la lumière.

Une fois délivré au patient, le produit peut être conservé au réfrigérateur (2°C à 8 °C) pendant trois mois maximum.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

Pendant sa durée de conservation, le produit peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C jusqu'à 1 mois, sans être à nouveau réfrigéré pendant cette période et doit être éliminé s'il n'a pas été utilisé à l'issue de cette période.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc, un opercule en aluminium et un capuchon amovible en plastique + Flacon contenant le solvant (verre de type I) avec un bouchon en caoutchouc, un opercule en aluminium et un capuchon amovible en plastique + dispositif médical pour l'injection sous-cutanée

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'injection : pegcétacoplan se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée pour injection en flacon stérile et est destiné à une injection sous-cutanée. Chaque flacon est destiné à un usage unique. Tel que défini dans le guide du prescripteur, ce dernier établit une ordonnance pour un kit d'administration composé d'eau pour préparations injectables et du dispositif médical.

Mode d'emploi pour l'utilisation : sortir le flacon de pegcétacoplan du réfrigérateur peu de temps avant l'injection. La reconstitution doit être effectuée dans des conditions aseptiques. Enlevez les opercules sur le flacon de pegcétacoplan et le flacon du solvant fourni dans le kit.

	Disposer chaque flacon comme indiqué sur l'image
	Le liquide s'écoule dans le dispositif médical.
	La sangle de sécurité se libère lorsque le transfert est terminé.
	<p>La solution reconstituée de Empaveli® doit être incolore et limpide ou légèrement opalescente.</p> <p>Une fois la reconstitution terminée, disposez le dispositif médical Enable Enfuse® au niveau de la région abdominale. Tirez sur la languette rouge de sécurité.</p>





Appuyez sur le bouton poussoir.

Une fois l'injection terminée, l'aiguille se rétracte et le bouton poussoir revient à sa position initiale.  
Retirez le dispositif médical.<sup>125</sup>

Élimination du médicament et des composants du kit d'administration : tous les composants/déchets usagés doivent être manipulés conformément à la réglementation en vigueur.

## Annexe 2 Proposition de carte de surveillance patient.

Cette carte de surveillance patient n'existe pas, elle est purement hypothétique. Elle a été inspirée de la carte de surveillance patient utilisée pour les patients traités par Ultomiris®.<sup>124</sup>

Pour plus d'informations concernant \*DCI Pegcétacoplan\*® consultez le *Résumé des Caractéristiques du Produit* ou envoyez un e-mail à [info@apellis.com](mailto:info@apellis.com)

Si vous avez des questions relatives à la sécurité du produit, vous pouvez également téléphoner au numéro + (617) 977-5700 ou envoyer un e-mail à [info@apellis.com](mailto:info@apellis.com).

 Les patients traités par \*DCI Pegcétacoplan\*® doivent porter cette carte sur eux en permanence. Montrez cette carte à tout professionnel de la santé que vous consultez.

- Les infections à méningocoque peuvent rapidement engager le pronostic vital ou devenir fatales si elles ne sont pas diagnostiquées et traitées suffisamment tôt.
- Évaluez immédiatement l'état du/de la patient(e) si vous suspectez une infection et si nécessaire, administrez le traitement antibiotique adéquat.
- Contactez au plus vite le médecin traitant (voir recto).

Ce/cette patient(e) a reçu un traitement par \*DCI Pegcétacoplan\* (pegcétacoplan), qui le/la rend plus sensible à l'infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*) ou à d'autres infections.



**INFORMATIONS POUR LE MÉDECIN TRAITANT** 

**CARTE DE SURVEILLANCE PATIENT**

Nom du/de la patient(e) : \_\_\_\_\_

Hôpital responsable du traitement : \_\_\_\_\_

Nom du médecin : \_\_\_\_\_

Numéro de téléphone : \_\_\_\_\_

**\*DCI Pegcétacoplan\*® 1080 mg**

RMA Version XX/2020

Poudre pour solution injectable  
Pegcétacoplan

## CARTE DE SURVEILLANCE PATIENT



Les patients traités par \*DCI Pegcétacoplan\*® doivent porter cette carte sur eux en permanence. Montrez cette carte à tout professionnel de la santé que vous consultez.

\*DCI Pegcétacoplan\*® peut faire en sorte que votre système immunitaire lutte moins bien contre les infections, **en particulier contre les infections à méningocoque, qui exigent un traitement médical urgent**. Si vous présentez l'un des symptômes suivants, **téléphonez immédiatement à votre médecin ou consultez un médecin de toute urgence, de préférence en vous rendant au service d'urgences d'un grand hôpital :**

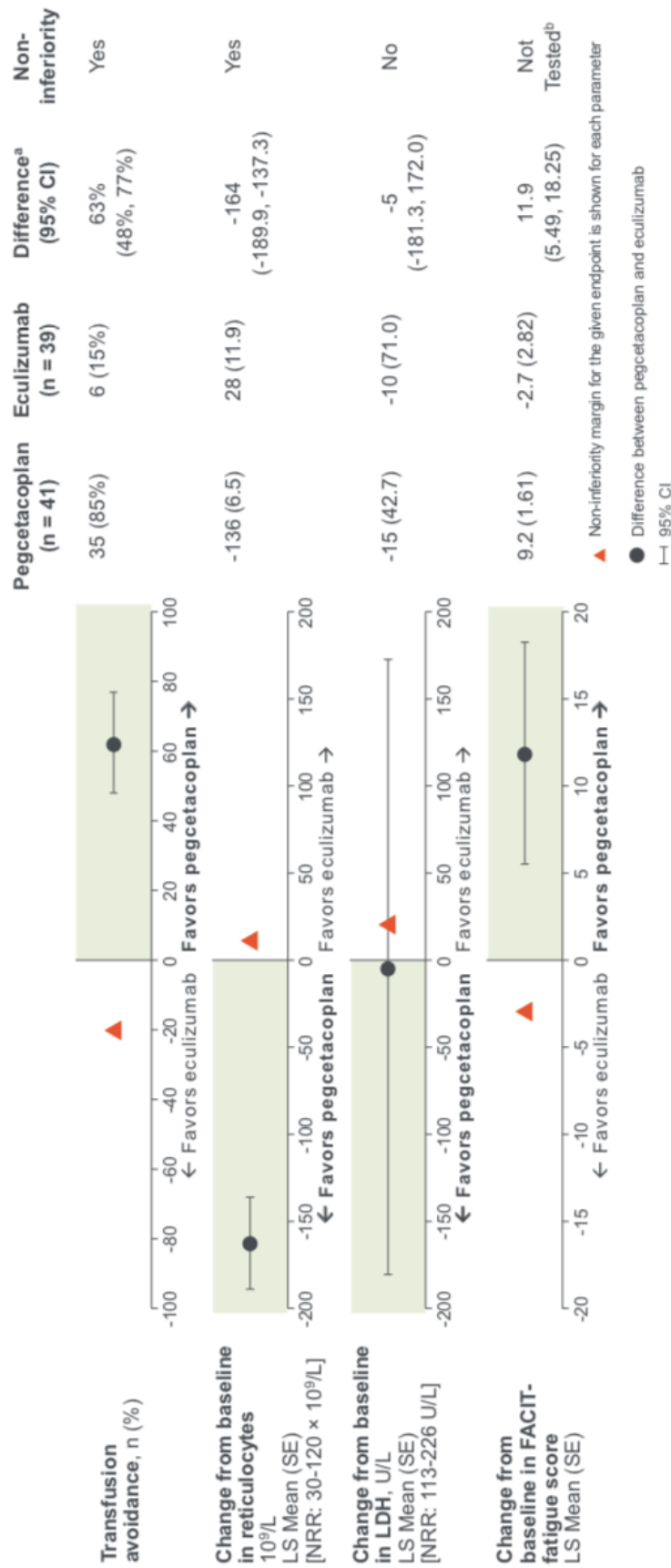
- céphalées accompagnées de nausées ou de vomissements,
- céphalées accompagnées de raideur de la nuque ou du dos,
- fièvre,
- éruption cutanée,
- confusion,
- douleurs musculaires sévères associées à des symptômes pseudo-grippaux,
- sensibilité à la lumière.



Consultez un médecin de toute urgence si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes et **montrez-lui cette carte.**

Portez toujours cette carte sur vous et jusqu'à 8 mois après votre dernière dose de \*DCI Pegcétacoplan\*®. Vous pouvez encore présenter un risque d'infection à méningocoque jusqu'à plusieurs mois après votre dernière dose de \*DCI Pegcétacoplan\*®.

### Annexe 3. Critères de jugement secondaires de l'étude clinique PEGASUS.



FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; LDH, lactate dehydrogenase; MMRM, mixed model repeated measures; NRR, normal reference range. Mean (SE), adjusted means (SE) are based on MMRM analysis. Key secondary endpoint analyses are based on pre-specified non-inferiority margins. Non-inferiority is achieved if the lower or upper limit of the 95% CI of the treatment difference meets the pre-specified margin. <sup>a</sup> difference is adjusted for strata. <sup>b</sup>Not tested: as LDH did not achieve non-inferiority, no other endpoints were tested. Model (MMRM) excludes post transfusion data for patients with transfusion.

## Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

-D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

## **Titre : Le développement de pegcétacoplan dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne**

**Résumé :** L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est une maladie rare comprenant une triade clinique avec une anémie hémolytique, une hypoplasie médullaire de degré variable et des thromboses. D'autres signes cliniques peuvent être présents. Le seul traitement curatif est l'allogreffe de moelle osseuse qui est indiqué seulement lors d'anémie aplasique sévère. A ce jour, deux médicaments sont sur le marché cependant un besoin clinique non satisfait persiste. Pegcétacoplan est un médicament en développement qui pourrait permettre de résoudre certains de ces besoins cliniques non satisfaits tout en améliorant la qualité de vie des patients.

Cette thèse a pour objectif de présenter le développement pharmaceutique et l'accès au marché de pegcétacoplan dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

**Mots clés :** Hémoglobinurie paroxystique nocturne, maladie rare, besoin clinique non satisfait, pegcétacoplan, développement pharmaceutique, AMM, accès au marché, traitement.

---

## **Title : Development of pegcétacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria**

**Abstract :** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a rare disease diagnosed with hemolytic anemia, marrow failure or episodes of venous thrombosis. Other symptoms can also appear. The only curative therapy is a bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia. Currently two treatments are available, however, unmet clinical needs remain. Pegcetacoplan is a drug in development which may solve some of these unmet needs and also improve patients' quality of life.

This thesis aims to describe the pharmaceutical development and market access of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

**Keywords :** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, rare disease, unmet clinical need, pegcetacoplan, pharmaceutical development, MAA, market access, treatment.

### **DISCIPLINE : Sciences Pharmaceutiques**

---

#### **INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R OU DU LABORATOIRE :**

Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutiques

UFR des Sciences Pharmaceutiques

146, rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex