

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
20 février 2019***Date d'examen par la Commission : 6 février 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 20 février 2019  
a fait l'objet d'une audition le 10 avril 2019.***caplacizumab****CABLIVI 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 (CIP : 34009 301 551 1 0)

Boîte de 7 (CIP : 34009 301 727 5 9)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	<b>B01AX07 (Autres médicaments antithrombotiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Traitement des patients adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de CABLIVI (caplacizumab) par rapport au placebo, tous deux associés aux échanges plasmatiques (EP) et à des immunosuppresseurs, dans une étude randomisée, en double aveugle, uniquement sur un critère de jugement biologique, à savoir le délai jusqu'à la normalisation du taux de plaquettes (critère de jugement principal),</li> <li>- avec une quantité d'effet supplémentaire jugée modeste (différence de médianes de 4 heures 30 minutes, HR=1,55 [1,095 ; 2,195]; p=0,0099),</li> <li>- de la démonstration de la supériorité de CABLIVI par rapport au placebo sur un des critères de jugement secondaires hiérarchisés, à savoir le pourcentage de patients présentant une récurrence de l'épisode de PTTa (exacerbation ou rechute tardive) (12,7% versus 38,4% ; p&lt;0,001), ce qui est cliniquement pertinent,</li> <li>- mais de l'absence de démonstration d'un effet de CABLIVI par rapport au placebo, tous deux associés aux échanges plasmatiques et à des immunosuppresseurs, sur d'autres critères de jugement cliniquement pertinents, tels que la souffrance viscérale ou la létalité,</li> <li>- du profil de tolérance de CABLIVI qui apparaît acceptable, caractérisé par des épistaxis, un saignement gingival, une contusion, une hématurie, avec un recul d'utilisation limité à la durée de l'étude de phase III, soit 65 jours,</li> <li>- de la gravité de la maladie et de sa rareté,</li> </ul> <p>la Commission estime que CABLIVI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au traitement standard de l'épisode de PTTa, comprenant les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs.</p>
ISP	CABLIVI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>CABLIVI (caplacizumab) est un traitement des épisodes de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) en association à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.</p> <p>Il est souligné que CABLIVI est actif sur la phase initiale de formation des microthrombi, mais n'a pas d'activité sur l'ADAMTS13 déficitaire caractéristique de cette maladie. Ainsi, le traitement par CABLIVI doit être instauré précocement au cours du traitement standard comprenant des échanges plasmatiques et des immunosuppresseurs, dès la présomption clinique de l'épisode de PTTa, sans attendre sa confirmation.</p> <p>CABLIVI est débuté par une injection intraveineuse avant l'échange plasmatique, puis par une administration sous-cutanée quotidienne à la fin de chaque échange plasmatique pendant toute la durée du traitement quotidien par échange plasmatique, suivie d'une injection sous-cutanée quotidienne pendant 30 jours après l'arrêt du traitement par échange plasmatique. Pour les patients en rémission clinique et ayant normalisé leur activité ADAMTS13, avant la fin des 30 jours de traitement par caplacizumab post EP, on ne dispose pas de données sur les conséquences d'un arrêt plus précoce.</p> <p>La Commission relève que dans les études cliniques, le taux de rechute a été plus élevé en fin de traitement chez des patients recevant du caplacizumab et gardant une activité ADAMST13 indétectable. En conséquence, la Commission souligne que si, à la fin de cette période de 30 jours, certains signes indiquent que l'activité de la maladie n'est pas résolue, il est recommandé d'optimiser le traitement immunosuppresseur et de continuer l'administration sous-cutanée quotidienne de CABLIVI jusqu'à ce que les signes de la maladie sous-jacente soient résolus (notamment la normalisation maintenue du taux d'activité d'ADAMTS13). L'étude de phase III prévoyait une surveillance hebdomadaire de l'activité de cette protéase.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 31/08/2018 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (30/04/2009) ATU nominative (1 <sup>er</sup> patient en juin 2018) puis de cohorte (06/08/2018) <sup>1</sup> Médicament à prescription hospitalière
Classification ATC	2019 B Sang et organes hématopoiétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AX Autres médicaments antithrombotiques B01AX07 Caplacizumab

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité CABLIVI 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable (caplacizumab), sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, dans le traitement des patients adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa). CABLIVI s'administre conjointement au traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.

Le caplacizumab est un « nanobody »<sup>2</sup> bivalent humanisé, qui cible le facteur Willebrand et prévient l'agrégation plaquettaire au facteur Willebrand y compris de haut poids moléculaire, caractéristique du PTTa. Il s'agit du 1<sup>er</sup> médicament indiqué dans cette maladie.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« CABLIVI est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs. »

## 04 POSOLOGIE

« Le traitement par CABLIVI doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de patients présentant une microangiopathie thrombotique.

### Posologie

#### Première dose

Injection intraveineuse de 10 mg de caplacizumab avant échange plasmatique.

#### Doses ultérieures

Administration sous-cutanée quotidienne de 10 mg de caplacizumab à la fin de chaque échange plasmatique pendant toute la durée du traitement quotidien par échange plasmatique, suivie d'une

<sup>1</sup> Au 15/01/2019, 15 patients ont bénéficié de caplacizumab dans le cadre d'ATU de cohorte (cf paragraphe 08.3).

<sup>2</sup> Protéine dérivée des immunoglobulines de Camelidae possédant une forte homologie de séquence avec les domaines de régions variables des chaînes lourdes d'immunoglobulines humaines.

injection sous-cutanée quotidienne de 10 mg de caplacizumab pendant 30 jours après l'arrêt du traitement quotidien par échange plasmatique.

Si, à la fin de cette période, certains signes indiquent que l'activité de la maladie n'est pas résolue, il est recommandé d'optimiser le traitement immunosuppresseur et de continuer l'administration sous-cutanée quotidienne de 10 mg de caplacizumab jusqu'à ce que les signes de la maladie sous-jacente soient résolus (par ex., normalisation maintenue du taux d'activité d'ADAMTS13).

Dans le programme de développement clinique, caplacizumab a été administré quotidiennement pendant une durée maximale de 65 jours. Aucune donnée sur un retraitement avec caplacizumab n'est disponible.

[...]

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale [...]

##### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Pour les considérations particulières chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère [...]

##### *Personnes âgées*

Bien que l'expérience relative à l'utilisation de caplacizumab chez les personnes âgées soit limitée, aucune donnée ne suggère qu'un ajustement de la dose ou des précautions particulières soient nécessaires chez les patients âgés [...]

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de caplacizumab dans la population pédiatrique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.»

## 05 BESOIN MEDICAL

---

Le PTTa est une forme de microangiopathie thrombotique caractérisée par la formation spontanée de microthrombi de plaquettes et de multimères du facteur Willebrand (FW) en rapport avec un déficit sévère d'activité ADAMTS13, protéase spécifique de clivage du FW. Chez l'adulte, le déficit en ADAMTS13 est le plus souvent acquis suite à l'apparition d'auto-anticorps anti-ADAMTS13<sup>3</sup>. Les conséquences du déficit en ADAMTS13 sont une thrombopénie périphérique, une anémie hémolytique mécanique, des ischémies tissulaires et des dysfonctionnements organiques, affectant principalement le cerveau, le cœur et le rein<sup>4,5,6</sup>. Le premier épisode de PTTa survient soudainement, généralement chez l'adulte entre 30 et 50 ans, et touche plus fréquemment les femmes (sexe ratio de 2:1).

L'épisode de PTTa est particulièrement grave, pouvant conduire à des événements ischémiques avec des répercussions cliniques significatives (notamment accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, insuffisance rénale) et une mise en jeu du pronostic vital à court terme en l'absence de traitement spécifique par plasmathérapie (dans plus de 80% des cas). A plus long terme, ces ischémies peuvent aussi être responsables de séquelles cardiovasculaires, rénales et surtout neurologiques, responsables d'une dégradation de la qualité de vie.

---

<sup>3</sup> Chez l'enfant et une minorité d'adultes (femmes jeunes lors de leur 1<sup>ère</sup> grossesse), le déficit peut être héréditaire, lié à des mutations ou polymorphismes du gène codant.

<sup>4</sup> Veyradier A, Coppo P. [ADAMTS13, von Willebrand factor specific cleaving protease]. Med Sci MS 2011; 27(12):1097-105.

<sup>5</sup> Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2012;158(3):323-35.

<sup>6</sup> Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2017; 130(4):466-71.

Le diagnostic de PTTa doit être évoqué en cas de :

- thrombopénie périphérique sévère, résultant de la consommation importante de plaquettes pour former les microthrombi,
- associée à une anémie hémolytique mécanique, due à l'altération des globules rouges sur les microthrombi,
- avec des symptômes variables, incluant des défaillances d'organes, consécutives à l'ischémie en aval des microthrombi<sup>7,8,9</sup>.

Les valeurs du taux de plaquettes et de la créatininémie permettent notamment d'orienter le diagnostic vers un PTT (plaquettes < 30 G/L et créatinémie < 2,25 mg/L) plutôt que vers un syndrome hémolytique urémique (SHU)<sup>1</sup>. La confirmation du diagnostic de PTTa est faite par la mise en évidence de l'activité déficitaire de la protéine ADAMTS13<sup>10</sup>. La présence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 permet de définir la cause immunologique de la maladie.

En dehors de CABLIVI, aucun médicament n'a l'AMM dans le traitement du PTTa. Le traitement standard d'un épisode repose sur l'instauration en urgence, dès présomption clinique, d'échanges plasmatiques (EP), associés à un traitement immunosuppresseur (corticothérapie de plus en plus souvent associée à des injections - hors AMM- de rituximab)<sup>5,7</sup>. L'objectif est d'obtenir rapidement une réponse plaquettaire (normalisation du taux de plaquettes), qui doit se maintenir pour considérer l'épisode de PTTa comme définitivement résolu.

Malgré le traitement standard, le taux de mortalité est de 10 à 20% dans des études de cohorte. Le taux de patients non répondeurs (ou réfractaires), pour lesquels les signes initiaux ne s'améliorent pas après 4 à 7 jours de traitement, est de 10 à 17%. Le risque d'exacerbation (récidive d'un épisode non résolu de PTTa) avec dégradation clinique et biologique est de 50%. Une fois la rémission atteinte (soit un taux de plaquettes > 150 G/L pendant plus de 48 heures), un risque de rechute subsiste dans les mois suivants, ce risque est d'autant plus élevé qu'il existe une activité ADAMTS13 indétectable en rémission clinique. Les rechutes sont en général moins sévères à la présentation que celle d'un épisode initial, car plus rapidement reconnues et diagnostiquées. Leur prise en charge est identique au 1<sup>er</sup> épisode<sup>11</sup>.

Il s'agit d'une maladie rare avec une population cible estimée en France à moins de 130 patients par an présentant un épisode de PTTa (cf. paragraphe 011.3).

**Le besoin médical est partiellement couvert par le traitement standard, comprenant des échanges plasmatiques associés à un traitement immunosuppresseur, mais il persiste un besoin médical de disposer d'un médicament indiqué dans le traitement du PTTa permettant d'améliorer le contrôle rapide de la maladie.**

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

En dehors de CABLIVI, aucun médicament n'a d'AMM dans le traitement des adultes présentant un épisode de PTTa. Des corticoïdes sont associés aux échanges plasmatiques pour diminuer la production d'auto-anticorps anti ADAMTS13. Le rituximab est utilisé hors AMM et n'a pas été évalué dans une étude contrôlée randomisée.

<sup>7</sup> Coppo P, French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Clin Biol J Soc Française Transfus Sang* 2017; 24(3):148-53.

<sup>8</sup> Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;129(21):2836-46.

<sup>9</sup> Kremer Hovinga JA, Heeb SR, Skowronska M, Schaller M. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 22 janv 2018.

<sup>10</sup> Le dosage de l'activité ADAMTS13 fait actuellement l'objet d'une prise en charge dérogatoire. Son inscription à la nomenclature est en cours d'évaluation.

<sup>11</sup> Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al., Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):335-346.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Le seul traitement efficace est la mise en place de séances d'échanges plasmatiques<sup>4</sup> qui apportent des quantités massives d'ADAMTS13 fonctionnelle à volume plasmatique constant, éliminent les auto-anticorps anti ADAMTS13 et les très grands multimères de FW circulants. L'apport de grands volumes de plasma de l'ordre de 1 à 1,5 masse plasmatique (40 à 60 mL/kg), est crucial.

### ► Conclusion

**Le comparateur cliniquement pertinent de CABLIVI est le traitement standard de l'épisode de PTTa, comprenant les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs (corticoïdes ± rituximab utilisé hors AMM).**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Hors Europe, CABLIVI est enregistré aux Etats-Unis. En Europe, son évaluation en vue de sa prise en charge est en cours en Allemagne et en Italie.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de CABLIVI repose sur les résultats d'efficacité sur la réduction du temps de réponse plaquettaire et de tolérance de 2 études de supériorité, randomisées, contrôlées, versus placebo, ayant comparé CABLIVI administré en association au traitement standard recommandé (échanges plasmatiques (EP) + immunosuppresseurs) :

- une étude de phase II (TITAN - ALX-0681-2.1)<sup>12,13</sup>,
- une étude de phase III (HERCULES - ALX0681-C301)<sup>14</sup>.

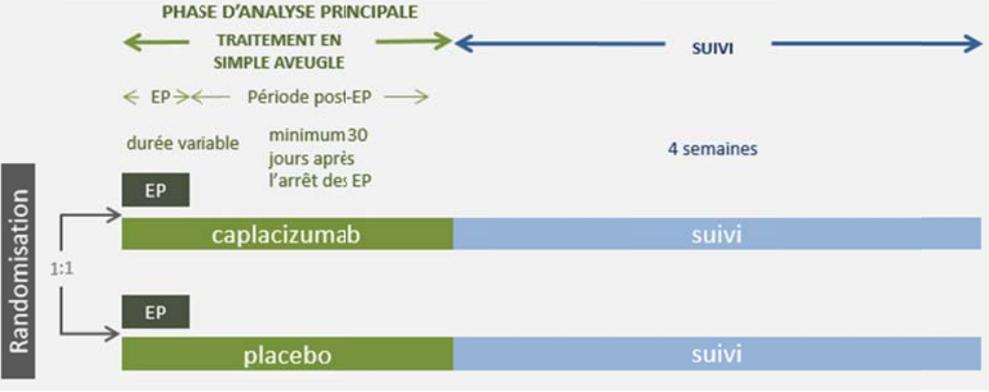
### 8.1.1 Etude de phase II en simple aveugle versus placebo

Référence	Etude ALX-0681-2.1 (TITAN)
Type d'étude	Etude de phase II, multicentrique, en simple aveugle (le médecin avait connaissance du traitement administré au patient), contrôlée versus placebo

<sup>12</sup> Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2016; 374(6): 511-22.

<sup>13</sup> Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost JTH 2017; 15(7):1448-52.

<sup>14</sup> Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al; HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2019; 380(4):335-46.

<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	 <p><b>Amendements au protocole</b> : il a été autorisé que les patients puissent recevoir un EP avant la randomisation en raison de difficultés d'inclure des patients avant tout EP. La période de suivi, initialement prévue jusqu'à 1 an, a été raccourcie à 4 semaines après arrêt du traitement à l'étude.</p> <p><b>Période de traitement</b> : traitement par caplacizumab (en association aux EP (durée variable) et jusqu'à 30 jours après arrêt des EP) ou placebo en simple aveugle.</p> <p><b>Période entière de l'étude</b> : période de traitement en simple aveugle + période de suivi de 4 semaines après arrêt du traitement.</p>
<p><b>Date et durée de l'étude</b></p>	<p>Début du recrutement (1<sup>er</sup> patient inclus) : 7/01/2011 - Fin d'étude : 14/03/2014. La durée maximale de traitement était fixée à 90 jours.</p>
<p><b>Objectifs de l'étude</b></p>	<p><b>Objectif principal</b> : comparer l'efficacité de caplacizumab versus placebo, en association au traitement standard, sur <b>la réduction du temps de réponse plaquettaire</b> (confirmée 48h après que la réponse ait été initialement rapportée avec plaquettes <math>\geq 150\ 000 / \mu\text{L}</math> et taux LDH <math>\leq 2 \times \text{LSN}</math>).</p>
<p><b>Critères de sélection</b></p>	<p><b>Principaux critères d'inclusion</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Homme ou femme sous contraception, adulte (âge <math>\geq 18</math> ans) ou adolescent (12-17 ans)<sup>15</sup>,</li> <li>• Diagnostic clinique de PTT,</li> <li>• Début nécessaire d'EP (après amendement au protocole, un unique EP pouvait être débuté avant la randomisation),</li> </ul> <p><b>Principaux critères de non inclusion</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaquettes <math>\geq 100\ 000 / \mu\text{L}</math>,</li> <li>• Infection sévère active,</li> </ul>
<p><b>Cadre et lieu de l'étude</b></p>	<p>32 centres actifs (56 centres approuvés) dans 11 pays<sup>16</sup>.</p>
<p><b>Traitements reçus</b></p>	<p>Randomisation (1:1) selon un système informatisé interactif, avec <b>stratification selon l'absence ou la présence d'une séance d'EP avant la randomisation</b> :</p> <p>Groupe CABLIVI : traitement standard + caplacizumab 10 mg (bolus en IV puis SC le 1<sup>er</sup> jour puis par voie SC après chaque EP quotidien et jusqu'à 30 jours après le dernier EP<sup>17</sup>).</p> <p>Groupe contrôle : traitement standard + placebo</p> <p>Le traitement standard comprenait EP <math>\pm</math> immunosuppresseurs (corticoïdes, rituximab, selon la pratique clinique du centre).</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b>Temps de réponse au traitement</b>, défini par une normalisation du taux de plaquettes <math>\geq 150\ \text{G/L}</math>, confirmée 48 h après par une nouvelle mesure confirmant ce taux et avec un taux de lactate deshydrogénase (LDH) <math>\leq 2 \times \text{LSN}</math> (réponse plaquettaire confirmée).</p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p>Evaluation à partir de la randomisation jusqu'à 30 jours après la fin du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réponse plaquettaire confirmée,</li> <li>- Rémission complète (définie comme une réponse plaquettaire confirmée et l'absence d'exacerbation<sup>18</sup>),</li> </ul>

<sup>15</sup> Aucun adolescent n'a été inclus dans l'étude. L'indication AMM de CABLIVI est limitée aux adultes.

<sup>16</sup> Allemagne (5 centres), Angleterre (1 centre), Australie (1 centre), Autriche (1 centre), Belgique (4 centres), Espagne (3 centres), Etats-Unis (8 centres), **France (1 centre ; 2 patients)**, Israël (2 centres), Italie (4 centres), Suisse (2 centres). Au total, 70% des patients randomisés dans l'étude étaient européens (53/75).

<sup>17</sup> En cas d'exacerbation, le traitement était poursuivi en cas de reprise des EP, avec une durée maximale de traitement limitée à 90 jours après la 1<sup>ère</sup> administration.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exacerbation<sup>18</sup> et délai jusqu'à la 1<sup>ère</sup> exacerbation,</li> <li>- Rechute<sup>19</sup>,</li> <li>- Données sur les EP quotidiens.</li> <li>- Décès.</li> <li>- Tolérance et immunogénicité.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon et calcul de puissance</b>	<p>Un échantillon de 110 patients était nécessaire sur la base des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise en évidence d'une différence significative avec un test de Log-rank unilatéral au seuil de significativité de 2,5% et une puissance de 80% ;</li> <li>• Temps de réponse plaquettaire médian du groupe placebo estimé à 6,00 jours<sup>20</sup>. Groupe caplacizumab : réduction du risque estimé à 44% soit une réduction du temps médian de 2,64 jours et un temps de réponse plaquettaire de 3,36 jours ;</li> <li>• Hazard ratio (HR) = rapport groupe placebo/groupe caplacizumab estimé à 1,786 ;</li> <li>• Taux de patients perdus de vue estimé à 15%.</li> </ul>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b>Population en intention de traiter (ITT)</b> = patients randomisés (analyse des critères d'efficacité).</p> <p><b>Population per protocol (PP)</b> = patients randomisés n'ayant pas rapporté de déviation au protocole et ayant terminé l'étude (analyses de sensibilité des critères d'efficacité).</p> <p><b>Population Tolérance</b> = patients ayant reçu au moins une dose entière ou partielle du traitement à l'étude, sans erreur d'attribution de traitement.</p> <p><b>Méthode d'analyse statistique :</b></p> <p>Critère principal du temps de réponse plaquettaire mesuré à compter de la 1<sup>ère</sup> administration du médicament à l'étude, les plaquettes ayant été mesurées lors de la sélection, de la randomisation, puis quotidiennement durant la période avec EP, au 1<sup>er</sup> jour de l'arrêt des EP, puis de façon hebdomadaire par la suite jusqu'à la dernière visite. L'analyse de Kaplan-Meier a été faite sur les populations ITT et PP. Les données étaient censurées si la réponse plaquettaire ne survenait pas dans l'intervalle de temps défini de 30 jours après la première administration du médicament à l'étude.</p> <p>Des analyses <i>post-hoc</i> ont été réalisées selon l'absence ou la présence d'une séance d'EP avant la randomisation.</p> <p>L'efficacité du caplacizumab a été comparée au placebo en utilisant un test de Log-rank unilatéral afin d'évaluer la supériorité avec un seuil de significativité de 2,5%. En complément, un modèle de Cox à risque proportionnel a été réalisé afin de calculer le HR avec un ajustement sur les covariables suivantes : caractéristiques de la maladie à l'instauration, activité ADAMTS13, taux de FW, 1<sup>er</sup> épisode versus récurrence, présence ou absence du cofacteur de la ristocétine (RICO), présence ou absence d'un EP avant la randomisation.</p> <p>Aucun ajustement lié à la multiplicité des analyses n'a été prévu sur les critères de jugement secondaires. Toutes les analyses ont été faites sur la population ITT et les valeurs p étaient exploratoires (tests bilatéraux avec un seuil de significativité de 5%).</p>

## Résultats

### ► Effectifs des patients

Sur 76 patients sélectionnés, 75 patients ont été randomisés : 36 dans le groupe caplacizumab et 39 patients dans le groupe placebo (sur les 110 patients attendus du fait d'un problème de recrutement) (= population ITT). Un total de 72 patients (respectivement 35 et 37) ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude (= population Tolérance).

La majorité des patients, à savoir 33 patients dans chaque groupe, a terminé la période des EP quotidiens et a reçu le médicament à l'étude au cours de la période post EP quotidiens.

Un peu plus de la moitié des patients randomisés a terminé l'étude : 20 patients (55,6%) dans le groupe caplacizumab et 21 patients (53,8%) dans le groupe placebo.

Les raisons de l'arrêt prématuré de l'étude étaient la fin de l'étude par le promoteur (9 patients [25,0%] dans le groupe caplacizumab et 10 patients [25,6%] dans le groupe placebo), le retrait du

<sup>18</sup> Exacerbation définie par une thrombocytopenie apparue après une réponse plaquettaire et nécessitant de réinstaurer des EP après  $\geq 1$  jour mais  $\leq 30$  jours post EP.

<sup>19</sup> Rechute définie par la survenue d'un nouvel épisode de PPT plus de 30 jours après le dernier EP.

<sup>20</sup> Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Crit Care Med 2012; 40(1): 104-11.

consentement (respectivement 1 patient [2,8%] et 3 patients [7,7%]), et la survenue d'EI ou d'une réaction médicamenteuse (3 patients [8,3%] dans le groupe caplacizumab).

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge variait de 19 à 72 ans, avec un âge moyen de 42,2 ans.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques (Population tolérance)**

	Caplacizumab N=35	Placebo N=37	Total N=72
<b>Age (année)</b>			
Moyenne (écart-type)	41,2 (12,43)	43,1 (13,26)	42,2 (12,81)
Médiane (Min ; Max)	40,0 (19 ; 72)	43,0 (21 ; 67)	41,5 (19 ; 72)
<b>Genre, n (%)</b>			
Femme	24 (68,6)	18 (48,6)	42 (58,3)

Les patients avaient tous des taux plaquettaires bas à l'instauration, légèrement plus faible dans le groupe caplacizumab avec un taux moyen de 21,1 ± 18,15 G/L comparé au groupe placebo 28,0 ± 19,97 G/L. Pour une majorité de patients (68%), il s'agissait d'un 1<sup>er</sup> épisode de PTTa. Le taux de patients avec une activité ADAMTS13 < 10% confirmée était de 77,3%.

**Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie (population ITT)**

	Caplacizumab N=36	Placebo N=39	Total N=75
<b>Taux de plaquettes (G/L)</b>			
Moyenne (écart-type)	21,1 (18,15)	28,0 (19,97)	24,6 (19,29)
Médian (Min ; Max)	16,0 (2 ; 70)	21,0 (5 ; 84)	19,0 (2 ; 84)
Donnée manquante	1	2	3
<b>Episode initial, n (%)</b>			
Oui	24 (66,7)	27 (69,2)	51 (68,0)
Non	12 (33,3)	12 (30,8)	24 (32,0)
<b>Activité ADAMTS13, n (%)</b>			
< 10% (analyse <i>post-hoc</i> )	28 (77,8)	30 (76,9)	58 (77,3)
≥ 10% (analyse <i>post-hoc</i> )	2 (5,6)	6 (15,4)	8 (10,7)
Donnée manquante	6 (16,7)	3 (7,7)	9 (12,0)
<b>Inhibiteurs de la fonction ADAMTS13 (BU/mL)</b>			
<0,5	6 (16,7)	6 (15,4)	12 (16,0)
≥0,5 et ≤ 2	15 (41,7)	9 (23,1)	24 (32,0)
>2	5 (13,9)	8 (20,5)	13 (17,3)
>>2	4 (11,1)	7 (17,9)	11 (14,7)
Donnée manquante	6 (16,7)	9 (23,1)	15 (20,0)

Sur la période entière de l'étude, les traitements immunosuppresseurs les plus utilisés étaient les corticoïdes à usage systémique (33 patients [91,7%] du groupe caplacizumab et 36 patients [92,3%] du groupe placebo). Le rituximab a été utilisé par 19 patients (52,8%) dans le groupe caplacizumab et 15 patients (38,5%) dans le groupe placebo.

### ► Critère de jugement principal : temps de réponse plaquettaire

Une réduction statistiquement significative du temps de réponse plaquettaire a été observée en faveur du groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo durant la période de traitement, qu'un EP soit réalisé ou non avant la randomisation (HR = 2,20 [1,278 ; 3,778], p = 0,005).

Le temps médian de la réponse plaquettaire était de 2,97 jours, IC95% [2,74 ; 3,65] dans le groupe caplacizumab versus 4,79 jours IC95% [3,51 ; 5,94] dans le groupe placebo.

**Tableau 3 : Analyse du temps de réponse plaquettaire (population ITT)**

		<b>Caplacizumab N=36</b>	<b>Placebo N=39</b>
<b>Analyse principale stratifiée</b>			
Total	Observations censurées à J30 Patients ayant obtenu une réponse plaquettaire, n (%)	5 (13,9) 31 (86,1)	11 (28,2) 28 (71,8)
EP réalisés avant la randomisation	Observations censurées à J30 Patients ayant obtenu une réponse plaquettaire, n (%) Médiane [IC <sub>95%</sub> ], jours 25 <sup>ème</sup> percentile [IC <sub>95%</sub> ] 75 <sup>ème</sup> percentile [IC <sub>95%</sub> ]	0 2 (5,6) 2,44 [1,92 ; 2,97] 1,92 [1,92 ; 2,97] 2,97 [1,92 ; 2,97]	0 4 (10,3) 4,31 [2,91 ; 5,68] 3,37 [2,91 ; 4,79] 5,23 [2,91 ; 5,68]
EP réalisés après la randomisation	Observations censurées à J30 Patients ayant obtenu une réponse plaquettaire, n (%) Médiane [IC <sub>95%</sub> ], jours 25 <sup>ème</sup> percentile [IC <sub>95%</sub> ] 75 <sup>ème</sup> percentile [IC <sub>95%</sub> ]	5 (13,9) 29 (80,6) 3,00 [2,74 ; 3,88] 2,72 [1,76 ; 2,85] 4,31 [3,41 ; 7,31]	11 (28,2) 24 (61,5) 4,92 [3,21 ; 6,59] 3,01 [1,92 ; 4,36] 11,37 [5,89 ; NA]
<b>HR<sup>a</sup> caplacizumab vs placebo [IC<sub>95%</sub>]</b>		<b>2,197 [1,278 ; 3,778]</b>	
<b>P</b>		<b>0,005</b>	
<b>Analyse post-hoc sans stratification</b>			
<i>Total (analyse post-hoc)</i>	<i>Médiane [IC<sub>95%</sub>], jours</i> <i>25<sup>ème</sup> percentile [IC<sub>95%</sub>]</i> <i>75<sup>ème</sup> percentile [IC<sub>95%</sub>]</i>	<i>2,97 [2,74 ; 3,65]</i> <i>2,60 [1,92 ; 2,85]</i> <i>4,31 [3,28 ; 7,3]</i>	<i>4,79 [3,51 ; 5,94]</i> <i>3,01 [2,46 ; 3,84]</i> <i>11,37 [5,68 ; NA]</i>

<sup>a</sup> stratification selon si l'EP a été réalisé avant ou après randomisation

NA : valeur ne pouvant exister car ne peut être calculée ou nombre d'événements trop limité

Des analyses de sensibilité sur le critère principal ont conclu aux mêmes résultats.

#### ► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

##### ➤ Rémission complète<sup>21</sup>, exacerbation<sup>18</sup> et rechute<sup>19</sup>

Dans le groupe caplacizumab :

- le taux de patients en rémission complète (80,6%) était plus important que dans le groupe placebo (46,2%),
- les exacerbations ont été moins fréquentes (8,3%) que dans le groupe placebo (28,2%),
- les rechutes ont été plus fréquentes (30,6%) que dans le groupe placebo (7,7%).

**Tableau 4 : Résultats sur les taux de rémission, exacerbation, rechute, récurrence (population ITT)**

<b>n (%), [IC95%]</b>	<b>Caplacizumab N=36</b>	<b>Placebo N=39</b>
<b>Rémission complète<sup>21</sup></b>	<b>29 (80,6) [64,0, 91,8]</b>	<b>18 (46,2) [30,1, 62,8]</b>
Exacerbation <sup>18</sup>	3 (8,3) [1,8, 22,5]	11 (28,2) [15,0, 44,9]
Rechute <sup>19</sup>	11 (30,6) [16,3, 48,1]	3 (7,7) [1,6, 20,9]
Récurrence de l'épisode PTTa (exacerbation ou rechute)	13 <sup>a</sup> (36,1) [20,8, 53,8]	13 <sup>a</sup> (33,3) [19,1, 50,2]

<sup>a</sup> n=12 patients : soit une exacerbation soit une rechute ; n=1 patient exacerbation + rechute dans chacun des groupes.

Une analyse *post-hoc* a mis en évidence que la maladie sous-jacente des patients ayant rechuté durant la période de suivi n'était pas résolue, car il subsistait une activité ADAMTS13 <10%. Aussi, dans l'étude de phase III HERCULES, la possibilité de continuer le traitement par caplacizumab a été autorisée après les 30 jours de traitement suivant la fin des EP, avec un maximum de 4 semaines.

<sup>21</sup> Rémission complète définie par une réponse plaquettaire confirmée et l'absence d'exacerbation.

➤ **Décès et événements thromboemboliques**

Aucun décès lié au PTTa n'a été rapporté dans le groupe caplacizumab versus 2 décès dans le groupe placebo (n=2/37 ; 5,4%). Moins de patients ont présenté un épisode thromboembolique majeur dans le groupe caplacizumab (n=1/35 ; 2,9%) par rapport au groupe placebo (n=7/37 ; 18,1%).

➤ **Echanges plasmatiques**

Caplacizumab a réduit :

- le volume nécessaire d'EP en moyenne avec 28,4L (21,3) dans le groupe placebo versus 22,5L (15,9) dans le groupe caplacizumab, soit une différence de - 5,9 L,
- le nombre de jours d'EP avec 8,4 jours (6,74) en moyenne dans le groupe placebo versus 6,7 jours (3,69) dans le groupe caplacizumab.

### 8.1.2 Etude de phase III en double aveugle versus placebo

Référence	ALX0681-C301 (HERCULES)
Type d'étude	Etude de phase III multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo
Schéma de l'étude	<p><b>Période de traitement en double aveugle</b> : par caplacizumab (administré en association aux EP, puis continué jusqu'à 30 jours après arrêt des EP, et pouvant être continué un maximum de 4 semaines par une phase d'extension de traitement en cas de maladie sous-jacente non résolue) ou placebo</p> <p><b>Période entière de l'étude</b> : période de traitement en double aveugle + période de suivi de 4 semaines après arrêt du traitement.</p> <p><b>Période en ouvert</b> : en cas de récurrence de l'épisode de PTTa (exacerbation ou rechute) pendant le traitement, traitement par caplacizumab en ouvert (administré en association aux EP, puis poursuivi jusqu'à 30 jours après arrêt des EP, et pouvant être continué par une phase d'extension de traitement de 4 semaines maximum en cas de maladie sous-jacente non résolue).</p> <p>Les choix méthodologiques avaient un impact préalablement identifié sur les critères d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>la randomisation après un 1<sup>er</sup> EP</u> diminuait mécaniquement le temps de réponse plaquettaire dans les 2 groupes. Toutes choses étant égales par ailleurs, la différence entre les groupes nécessitait davantage de patients que dans l'essai de phase II pour atteindre la significativité ;</li><li>• <u>le cross-over en ouvert</u> pour les patients ayant une rechute sous traitement à l'étude impliquait que les événements survenant après ce cross-over n'étaient plus pris en compte dans le groupe initial de randomisation en double aveugle. Un pourcentage important de cross-over dans un groupe réduisait d'autant la période d'évaluation en double aveugle de ce groupe. En cas d'un taux de cross-over important dans le groupe placebo, comme cela a été observé, l'évaluation de ce groupe s'éloignait des standards actuels puisque les patients bénéficiaient d'injections de caplacizumab.</li></ul>

	<p><b>PHASE D'ANALYSE PRINCIPALE</b></p> <p>← TRAITEMENT EN DOUBLE AVEUGLE →</p> <p>← EP → Période post-EP →</p> <p>durée variable minimum 30 jours après l'arrêt des EP ± phase d'extension* (4 semaines maximum) 4 semaines</p> <p>Randomisation 1:1</p> <p>EP → caplacizumab → ± caplacizumab → suivi</p> <p>EP → placebo → ± placebo → suivi</p> <p><b>Récidive de l'épisode de PTTa</b></p> <p>← TRAITEMENT EN DOUBLE AVEUGLE →</p> <p>← En ouvert →</p> <p>EP minimum 30 jours après l'arrêt des EP ± phase d'extension* (4 semaines maximum)</p> <p>caplacizumab → ± caplacizumab</p> <p>En cas de récurrence de l'épisode de PTTa dans les 30 jours après arrêt des EP ou lors de phase d'extension (pas lors du suivi) : switch pour une phase en ouvert caplacizumab</p>
<p><b>Date et durée de l'étude</b></p>	<p>Début du recrutement (1<sup>er</sup> patient inclus) : 19/11/2015. Fin d'étude : 16/08/2017</p> <p>La durée de l'étude par patient pouvait varier de 2 à 6 mois :</p> <p><u>Période de traitement en double aveugle</u> : période avec EP (durée variable) + 30 jours après arrêt des EP</p> <p>± <u>Période d'extension</u> (réévaluée tous les 7 jours, avec un maximum de 28 jours)</p> <p><u>Période en ouvert</u> : même durée que la période de traitement en double aveugle</p> <p><u>Période de suivi</u> : 4 semaines.</p>
<p><b>Objectifs de l'étude</b></p>	<p><b>Objectif principal</b> : évaluer l'efficacité de caplacizumab en termes de réduction du temps de réponse plaquettaire, comme mesure de prévention des thromboses microvasculaires (marqueur d'une réponse hématologique initiale).</p> <p><b>Objectifs secondaires</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>critère composite évaluant la survenue d'au moins un événement lié au PTTa (décès, exacerbation [thrombopénie récurrente avec reprise des EP jusqu'à 30 jours après le dernier EP] ou événement thromboembolique majeur) au cours du traitement à l'étude,</li> <li>prévention des récurrences de l'épisode de PTTa sur la période entière de l'étude,</li> <li>patient réfractaire au traitement,</li> <li>marqueurs biologiques de défaillance d'organe,</li> <li>paramètres relatifs aux EP (jours et volume), de jours en unité de soins intensifs, et de jours d'hospitalisation,</li> <li>survenue d'EI et immunogénicité.</li> </ul>
<p><b>Critères de sélection</b></p>	<p><b>Principaux critères d'inclusion</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Homme ou femme, âgé d'au moins 18 ans lors de la signature du consentement</li> <li>Diagnostic clinique de PTTa (initial ou rechute), à savoir thrombocytopénie et observation microscopique de fragmentation des globules rouges (schizocytes),</li> <li>Initiation d'EP quotidiens (un EP devait être débuté avant la randomisation avec un délai de 24h maximum à respecter entre le début du 1<sup>er</sup> EP et le début du 1<sup>er</sup> EP post-randomisation).</li> </ul> <p><b>Principaux critères de non inclusion</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Plaquettes <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>,</li> <li>Créatininémie <math>&gt; 200 \mu\text{mol}/L</math> si plaquettes <math>&gt; 30 \times 10^9/L</math> (exclusion des éventuels cas de syndrome hémolytique urémique SHU),</li> <li>Autres causes connues de thrombocytopénie</li> <li>PTT congénital connu au début de l'étude,</li> <li>Hémorragie cliniquement significative active ou haut risque d'hémorragie (à l'exception de la thrombocytopénie).</li> </ul>

<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	55 centres répartis dans 15 pays <sup>22</sup> .
<b>Traitements reçus</b>	<p><b>Randomisation (1:1) avec stratification selon le degré de sévérité de l'atteinte neurologique (score de Glasgow SDG ≤ 12 versus SDG = 13-15).</b>  Groupe CABLIVI : traitement standard + caplacizumab 10 mg (bolus en IV le 1<sup>er</sup> jour puis administration quotidienne par voie SC) jusqu'à 30 jours après l'arrêt des EP (± phase d'extension ≤ 4 semaines en cas de maladie sous-jacente non résolue)  (± phase caplacizumab en ouvert en cas de récurrence de l'épisode de PTTa [exacerbation ou rechute] pendant le traitement à l'étude).</p> <p>Groupe contrôle : traitement standard + placebo</p> <p>Traitement standard = EP (instauré avant la randomisation) ± immunosuppresseurs (corticoïdes, rituximab, selon la pratique clinique du centre)</p> <p><b>Traitement à l'étude (caplacizumab ou placebo) :</b> 10 mg par jour de caplacizumab ou placebo, à des moments spécifiques par rapport aux EP :</p> <p><u>Lors de la phase en double aveugle</u> : une 1<sup>ère</sup> injection d'un bolus IV, avant le début du 1<sup>er</sup> EP durant l'étude (correspondant au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>ème</sup> EP) suivi d'une injection par voie SC dans les 30 minutes après les EP quotidiens. Les injections quotidiennes étaient continuées jusqu'à 30 jours après le dernier EP.</p> <p><u>Phase d'extension</u> : l'investigateur pouvait décider de continuer le traitement de l'étude au-delà des 30 jours après le dernier EP par période de 7 jours avec un maximum de 28 jours, selon le nombre de facteurs de risque de rechute de PTTa, et en optimisant le traitement immunosuppresseur. Les facteurs de risques de rechute de PTTa incluaient le suivi de l'activité ADAMTS13 (mesurée de façon hebdomadaire d'après le protocole), ainsi que d'autres signes et symptômes de la maladie sous-jacente (notamment présence d'anticorps anti-ADAMTS13 si cette mesure était utilisée en pratique clinique).</p> <p><u>Lors de la phase en ouvert</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ En cas de 1<sup>ère</sup> exacerbation de l'épisode de PTTa, le patient entrait dans la phase en ouvert où il recevait caplacizumab + reprise des EP quotidiens, sans levée de l'aveugle. Modalités de traitement par caplacizumab et visites identiques à la phase en double aveugle. Pour les exacerbations suivantes, les EP quotidiens + traitement immunosuppresseur étaient ré-initiés selon la pratique clinique du centre investigateur, mais pas le traitement à l'étude.</li> <li>○ En cas de 1<sup>ère</sup> rechute de l'épisode de PTTa durant la phase d'extension de la période en double aveugle, le patient entrait dans la phase en ouvert où il recevait caplacizumab + traitement standard, sans levée de l'aveugle, et avec des modalités du traitement par caplacizumab et de visites identiques à ceux de l'épisode initialement traité.</li> <li>○ En cas de rechute durant la période de suivi de la période en double aveugle (le traitement à l'étude étant terminé), les EP quotidiens + traitement immunosuppresseur étaient ré-initiés selon la pratique clinique du centre investigateur, sans ré-initiation du traitement à l'étude.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Temps de réponse plaquettaire</b> , défini par une normalisation du taux de plaquettes ≥ 150 G/L, avec arrêt des EP quotidiens dans les 5 jours.
<b>Critères de jugement secondaires d'intérêt</b>	<p><u>Critères de jugement secondaires clés selon un test hiérarchique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Critère composite : pourcentage de patients rapportant soit un décès lié au PTTa, soit une exacerbation de PTTa, soit au moins un événement thrombo-embolique majeur (ex : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) au cours de la période de traitement (incluant la phase d'extension),</li> <li>• Pourcentage de patients présentant une récurrence de l'épisode de PTTa au cours de la période entière de l'étude (incluant les exacerbations et les rechutes),</li> <li>• Pourcentage de patients réfractaires<sup>23</sup>,</li> </ul>

<sup>22</sup> Australie (3 centres), Autriche (1 centre), Belgique (4 centres), Canada (4 centres), Espagne (6 centres), Etats Unis (10 centres), **France (6 centres ; 12 patients [8,3%])**, Hongrie (2 centres), Israël (4 centres), Italie (5 centres), Pays Bas (1 centre), République tchèque (2 centres), Turquie (3 centres), Royaume Uni (3 centres), Suisse (1 centre). Au total, 56% des patients randomisés dans l'étude étaient européens (81/145).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temps de normalisation des 3 marqueurs biologiques traduisant une défaillance d'organe (LDH <math>\leq</math> 1xLSN, Troponine Ic <math>\leq</math> 1xLSN et créatininémie <math>\leq</math> 1xLSN).</li> </ul> <p><u>Autres critères secondaires d'intérêt :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux de mortalité,</li> <li>• Récidive de l'épisode de PTTa au cours du traitement (incluant la phase d'extension) et au cours de la période de suivi de 4 semaines après la période de traitement,</li> <li>• Evènement lié au PTTa cliniquement significatif au cours de la période entière de l'étude,</li> <li>• Nombre de jours d'EP et volume,</li> <li>• Tolérance et immunogénicité.</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon et calcul de puissance</b></p>	<p>Hypothèse testée de supériorité de l'efficacité de caplacizumab par rapport au placebo sur le critère de jugement principal.</p> <p>Le calcul de la taille d'échantillon permettait une puissance d'au moins 80% de détecter une réduction significative du temps de réponse plaquettaire en utilisant un test Log-rank bilatéral, avec un seuil de significativité de 5%.</p> <p>La réduction du temps médian de la réponse plaquettaire du groupe caplacizumab était estimée à 40%. Le temps médian de réponse dans le groupe placebo était estimé à 7 jours, correspondant à un temps médian de réponse dans le groupe caplacizumab de 4,2 jours. Le taux de sortie d'étude était estimé à 10% dans les 10 premiers jours après la 1<sup>ère</sup> administration du médicament.</p> <p>Sur ces hypothèses, un échantillon total de <b>132 patients</b> (121 événements) était nécessaire (soit une puissance d'environ 83% pour détecter une réduction absolue de 20% (30% dans le groupe placebo versus 10% dans le groupe caplacizumab) du 1<sup>er</sup> critère secondaire clé, en utilisant un test bilatéral <math>X^2</math> et un seuil de significativité de 5%.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><b>Population en intention de traiter (ITT)</b> = patients randomisés.</p> <p><b>Population mITT (ITT modifiée)</b> = patients randomisés qui ont reçu au moins une administration du médicament à l'étude.</p> <p><b>Population per protocol (PP)</b> = patients randomisés n'ayant pas rapporté de déviation majeure au protocole.</p> <p><b>Population Tolérance</b> = patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude, sans erreur d'attribution de traitement.</p> <p>Population caplacizumab en ouvert = patients ayant reçu au moins une dose de caplacizumab dans la phase en ouvert.</p> <p><b>Méthode d'analyse statistique du critère principal :</b></p> <p>Les temps de réponse plaquettaire entre les 2 groupes, mesurés à partir de la 1<sup>ère</sup> administration du traitement à l'étude après la randomisation, étaient comparés par un test de Log-rank bilatéral basé sur une analyse de Kaplan-Meier, stratifiée selon la sévérité de l'atteinte neurologique. Le seuil de significativité était de 5%. Les données ont été également analysées à l'aide d'une régression de Cox (modèle à hasard proportionnel), avec comme variable dépendante le temps de réponse plaquettaire, et comme variables indépendantes le groupe de traitement et le score de Glasgow. Le changement possible vers caplacizumab en ouvert pour les patients présentant une récurrence de l'épisode de PTTa pendant le traitement n'a pas affecté l'analyse du critère principal, car une récurrence de l'épisode de PTTa ne pouvait survenir qu'après réponse plaquettaire.</p> <p>L'analyse du critère de jugement principal a été faite à partir de la période initiale en double aveugle jusqu'à un point d'arrêt prédéfini. Le point d'arrêt considéré était selon l'ordre de survenue soit 45 jours d'EP quotidiens après l'initiation du médicament à l'étude, soit à l'arrêt des EP quotidiens, soit à l'arrêt du traitement expérimental.</p> <p>Dans l'analyse de Kaplan-Meier, une observation était censurée si l'intervalle de temps défini de 45 jours après le début du médicament n'était pas respecté, quelle que soit la raison (ex : réponse plaquettaire non atteinte ou perdu de vue).</p> <p>L'analyse principale a été faite sur la population ITT et des analyses de sensibilité sur les populations mITT et PP, avec une définition plus contrainte du temps de réponse plaquettaire en population ITT.</p> <p><b>Méthode d'analyse statistique pour les critères secondaires clés hiérarchisée :</b> dès qu'un test n'était pas statistiquement significatif pour un critère, les tests suivants n'étaient</p>

<sup>23</sup> La définition du **patient réfractaire** a évolué au cours du temps : au début de l'étude, était défini comme un patient pour lequel le taux plaquettaire ne doublait pas après 4 jours de traitement standard, avec un taux de LDH supérieur à la normale (Benhamou et al., 2012), puis a été défini comme un patient présentant une thrombopénie (< 50 G/L) et un taux élevé de LDH (> 1,5 x LSN) persistants après 5 jours de traitement par EP et corticoïdes (Scully et al., 2017). L'analyse primaire a tenu compte de la 1<sup>ère</sup> définition et une analyse *post-hoc* a été réalisée avec la définition plus récente.

	<p>pas réalisés.</p> <p><b>Pour les autres critères secondaires</b> : statistiques descriptives sur la population ITT.</p> <p><b>Le protocole a été amendé</b> à différentes reprises pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• modifier les critères d'exclusion (patients préalablement inclus dans une étude avec caplacizumab : soit traité par caplacizumab soit bras de traitement non connu),</li> <li>• modifier la taille de l'échantillon (augmentée de 92 à 132 pour tenir compte de la différence de calcul entre les traitements pour le critère de jugement principal),</li> <li>• inclure les enfants âgés de 2 à 18 ans.</li> </ul>
--	---

## Résultats

### ► Effectifs des patients

Sur les 149 patients sélectionnés, 145 patients (72 dans le groupe caplacizumab et 73 dans le groupe placebo) ont été randomisés (Population ITT). Un patient du groupe caplacizumab étant sorti de l'étude avant la 1<sup>ère</sup> administration du médicament, respectivement 71 et 73 patients constituent la population mITT et la population Tolérance.

A la fin de la période en double aveugle, correspondant à la visite à la semaine 5 (S5), 93 patients avaient terminé cette 1<sup>ère</sup> période. Parmi eux, 25 patients ont été traités dans la phase d'extension durant au moins une semaine (respectivement 20 et 5 patients dans les groupes caplacizumab et placebo), le traitement pouvant durer jusqu'à 4 semaines. A noter que 2 patients du groupe caplacizumab et 1 patient du groupe placebo sont rentrés dans cette phase d'extension sans terminer la 1<sup>ère</sup> semaine d'extension de traitement.

Un total de 31 patients a présenté une récurrence de l'épisode de PTTa durant la période de traitement en double aveugle : n=3 (4,2%) dans le groupe caplacizumab versus n=28 (38,4%) dans le groupe placebo. Parmi eux, 28 patients ont été traités par caplacizumab en ouvert (n=2 initialement dans le groupe caplacizumab et n=26 groupe placebo) et 3 patients ont arrêté l'étude au moment de l'exacerbation (1 patient initialement dans le groupe caplacizumab et 2 patients dans le groupe placebo).

Parmi les 28 patients traités par caplacizumab en ouvert, 20 patients ont réalisé la visite à S5 dont 7 patients (appartenant tous initialement au groupe placebo) avaient au moins 1 semaine de traitement d'extension : 1 patient pendant 2 semaines, 1 patient pendant 3 semaines et 5 patients pendant 4 semaines.

**Tableau 5 : Répartition des patients selon les différentes périodes de l'étude (population ITT)**

Période en double aveugle J30 post-EP, n (%)	Caplacizumab N=72	Placebo N=73	Total N=145
Patients ayant réalisé la visite S5 (J30 post-EP)	60 (83,3)	33 (45,2)	93 (64,1)

Période caplacizumab en ouvert, n (%)	Groupe initial Caplacizumab N=2	Groupe initial Placebo N=26	Total N=28
Patient ayant réalisé la visite S5 (J30 post-EP)	-	-	20 (71,4)
Arrêt de l'étude	1	7	8 (28,6)
Période entière de l'étude, n (%)	Caplacizumab N=72	Placebo N=73	Total N=145
Patient ayant terminé l'étude	58 (80,6)	50 (68,5)	108 (74,5)
Arrêt prématuré de l'étude	14 (19,4)	23 (31,5)	37 (25,5)

Sur la période entière de l'étude, les motifs les plus fréquents d'arrêt d'étude étaient :

- survenue d'un événement indésirable (8,3% [n=6] caplacizumab versus 6,8% [n=5] placebo),
- retrait du consentement (5,6% [n=4] caplacizumab versus 6,8% [n=5] placebo),
- décision de l'investigateur (2,8% [n=2] caplacizumab versus 5,5% [n=4] placebo).

Au total, 64 patients (44,1%) ont rapporté une déviation majeure au protocole (31 patients [43,1%] groupe caplacizumab et 33 patients [45,2%] groupe placebo) (exclus de l'analyse per protocole).

Un total de 129 patients sur 145 sont entrés dans la phase de suivi (n=68 caplacizumab versus n=61 placebo).

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients était des femmes (69,0%). L'âge variait de 18 à 79 ans (âge moyen : 46 ans). Des différences étaient observées notamment en termes d'antécédent de PTTa, de sévérité de la maladie<sup>24</sup>, d'activité ADAMTS13 et de marqueurs biologiques de défaillance d'organe.

Le taux de patients pour lesquels l'épisode de PTTa à l'inclusion de l'étude n'était pas un épisode initial était plus important dans le groupe placebo (53,4% [39 patients] versus 33,3% [24 patients]). Les épisodes non initiaux sont en général moins sévères à la présentation que l'épisode initial car plus rapidement reconnus et diagnostiqués. Le pourcentage de patients très sévères (selon le score<sup>24</sup> de sévérité français<sup>6</sup>) était plus important dans le groupe caplacizumab (41,7% [30 patients] versus 34,2% [25 patients]).

**Tableau 6 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)**

	Caplacizumab N=72 <sup>a</sup>	Placebo N=73 <sup>a</sup>	Total N=145 <sup>a</sup>
<b>Age (année)</b>			
Moyenne (écart-type)	44,9 (13,46)	47,3 (14,07)	46,1 (13,78)
Médian (Min ; Max)	44,0 (18 ; 77)	45,0 (21 ; 79)	45,0 (18 ; 79)
<b>Genre, n (%)</b>			
Femme	49 (68,1)	51 (69,9)	100 (69,0)
<b>Taux de plaquettes (G/L)</b>			
Moyenne (écart-type)	32,0 (27,19)	39,1 (29,13)	35,6 (28,32)
Médian (Min ; Max)	24,0 (3 ; 119)	25,5 (9 ; 133)	24,0 (3 ; 133)
Donnée manquante	2	1	3
<b>Episode initial, n (%)</b>			
oui	48 (66,7)	34 (46,6)	82 (56,6)
non	24 (33,3)	39 (53,4)	63 (43,4)
<b>Nombre d'épisodes antérieurs, n (%)</b>			
0	48 (66,7)	34 (46,6)	82 (56,6)
1	8 (11,1)	21 (28,8)	29 (20,0)
2	9 (12,5)	7 (9,6)	16 (11,0)
>2	7 (9,7)	11 (15,1)	18 (12,4)
<b>Sévérité de la maladie<sup>24</sup></b>			
Très sévère	30 (41,7)	25 (34,2)	55 (37,9)
Sévère	42 (58,3)	48 (65,8)	90 (62,1)
<b>Activité ADAMTS13, n (%)</b>			
< 10%	58 (81,7)	65 (90,3)	123 (86,0)
≥ 10%	13 (18,3)	7 (9,7)	20 (14,0)
Donnée manquante	1	1	2
<b>Score de Glasgow, n (%)</b>			
≤12	6 (8,5)	5 (6,9)	11 (7,7)
13-15	65 (91,5)	67 (93,1)	132 (92,3)
Donnée manquante	1	1	2

<sup>a</sup> Nombre total des patients à considérer à l'exception des données manquantes, le cas échéant. Pourcentage calculé à partir des données disponibles (sans tenir compte des données manquantes).

### ► Utilisation concomitante de médicaments durant l'étude

Au cours de la période entière de l'étude, la majorité des patients (97,2% (n=70/72) dans le groupe caplacizumab et 97,3% (n=71/73) dans le groupe placebo) a reçu un **traitement immunosuppresseur** : une corticothérapie (respectivement 95,8% et 97,3%) et des injections de

<sup>24</sup> Maladie qualifiée de très sévère quand le score de sévérité français ≥ 3 ou en cas d'atteinte neurologique sévère ou en cas d'atteinte cardiaque (Tnlc > 2,5 x LSN). Le score de sévérité français est un score de gravité proposé par des experts français, allant de 0 à 4, tenant compte de 3 paramètres : l'atteinte cérébrale (oui=1 ; non =0), le taux de LDH (>10xLSN=1 ; ≤10xLSN=0), et l'âge (>60 ans =2, [40-60 ans]=1 ; ≤40 ans=0). Les patients pour lequel le score de sévérité français est < 2 ou sans atteinte neurologique sévère ni atteinte cardiaque sont qualifiés comme sévères.

rituximab pour respectivement 38,9% et 47,9%. Le rituximab était davantage utilisé pendant la période en double aveugle durant les EP dans le groupe placebo.

**Tableau 7 : Traitement par immunosuppresseurs au cours de la période en double aveugle**

$n_{\text{patients}} / N_{\text{total patients considérés}} (\%)$	Caplacizumab	Placebo
<b>Période en double aveugle</b>		
<b>Période durant EP</b>		
Tout traitement immunosuppresseur confondu	70/71 (98,6)	71/73 (97,3)
<i>Corticoïdes</i>	68/70 (97,1)	71/71 (100)
<i>Rituximab</i>	12/70 (17,1)	21/71 (29,6)
<b>Période post-EP</b>		
Tout traitement immunosuppresseur confondu	63/65 (96,9)	62/64 (96,9)
<i>Corticoïdes</i>	55/63 (87,3)	60/62 (96,8)
<i>Rituximab</i>	22/63 (34,9)	23/62 (37,1)

La moitié des patients (50,7%) a reçu au moins un **traitement antithrombotique** (héparine, aspirine) concomitant durant la période de traitement et un tiers (33,3%) durant la période de suivi.

#### ► Critère de jugement principal : temps de réponse plaquettaire

Une réduction statistiquement significative du temps de réponse plaquettaire a été observée en faveur du groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo durant la période en double aveugle (HR=1,55 [1,095 ; 2,195]; p=0,0099).

La médiane était de 2,69 jours IC95% [1,89 ; 2,83] versus 2,88 jours IC95% [2,68 ; 3,56] dans le groupe placebo, soit une différence de 4 heures 30 minutes<sup>25</sup>

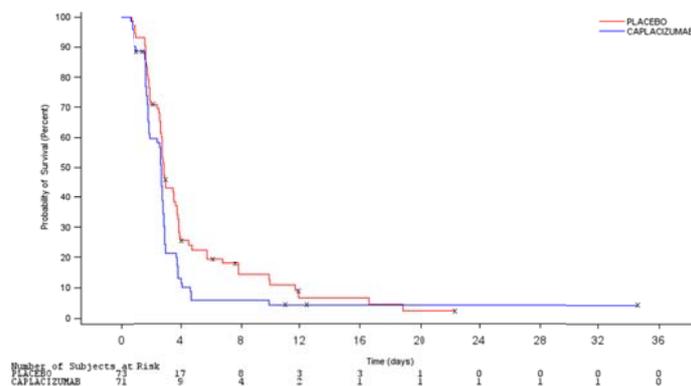
**Tableau 8 : Analyse de Kaplan-Meier du temps de réponse plaquettaire (population ITT)**

	Caplacizumab N = 72	Placebo N = 73
25 <sup>ème</sup> percentile [IC <sub>95%</sub> ], jours	1,75 [1,65 ; 1,87]	1,94 [1,70 ; 2,64]
50 <sup>ème</sup> percentile [IC <sub>95%</sub> ], jours	2,69 [1,89 ; 2,83]	2,88 [2,68 ; 3,56]
75 <sup>ème</sup> Percentile [IC <sub>95%</sub> ], jours	2,95 [2,85 ; 3,81]	4,50 [3,78 ; 7,79]
P <sub>logrank test</sub>	0,0099	
Hazard ratio HR [IC <sub>95%</sub> ]	1,55 [1,095 ; 2,195]	

Ce résultat a été confirmé par une analyse de sensibilité sur la population ITTm. Le cross-over prévu dans l'étude n'a pas impacté ce résultat car le caplacizumab était administré dans la phase en ouvert, en cas de récurrence ou d'exacerbation de l'épisode de PTTa pendant la phase en double aveugle, obligatoirement après une première réponse plaquettaire.

<sup>25</sup> Cette différence observée était inférieure à la différence prévue dans le calcul du nombre de sujets nécessaires avec un temps médian de réponse dans le groupe placebo estimé à 7 jours, et un temps médian de réponse dans le groupe caplacizumab de 4,2 jours.

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier du temps de réponse plaquettaire**



### ► Critères de jugement secondaires clés hiérarchisés

Le groupe placebo ne peut être considéré comme un groupe traitement standard du fait du cross-over observé chez plus d'un tiers des patients de ce groupe. Ce cross-over écourtait la durée d'observation dans le groupe initial parmi les patients les plus à risque, ceux-ci venant de présenter une récurrence de l'épisode de PTTa. Ce cross-over affectait par conséquent l'interprétation des critères secondaires.

#### **Critère composite : décès lié au PTTa, exacerbation de PTTa, ou événement thrombo-embolique majeur pendant la période de traitement**

Il a été observé une réduction significative du critère composite avec caplacizumab : 12,7% versus 49,3% ( $p < 0,0001$ ). Cette réduction était principalement due aux exacerbations de PTTa moins fréquentes dans le groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo (4,2% versus 38,4%) ainsi qu'à l'absence de décès sous caplacizumab (0% versus 4,1%).

**Tableau 9 : Critère composite - période de traitement en double aveugle (Population ITT)**

	<b>Caplacizumab N=72</b>	<b>Placebo N=73</b>
Patients évalués, n (%)	71 (100)	73 (100)
<b>Nombre de patients répondant au critère composite, n (%)</b>	<b>9 (12,7)</b>	<b>36 (49,3)</b>
<i>Décès liés au PTTa</i>	0	3 (4,1)
<i>Exacerbation de PTTa</i>	3 (4,2)	28 (38,4)
<i>Au moins un événement thrombo-embolique majeur</i>	6 (8,5)	6 (8,2)
<b>p</b>	<b>&lt;0,0001</b>	

#### **Récidive (exacerbation ou rechute) de l'épisode de PTTa**

Le taux de récurrences de l'épisode de PTTa comprenait à la fois :

- les récurrences dans les 30 jours après arrêt des EP, correspondant à des exacerbations ;
- et les récurrences au-delà des 30 jours après arrêt des EP et jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement, correspondant à des rechutes<sup>26</sup>.

Sur toute la durée de l'étude, la proportion de patients présentant une récurrence de l'épisode de PTTa était significativement inférieure dans le groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo (12,7% versus 38,4% ;  $p < 0,001$ ).

<sup>26</sup> La notion de rechute correspondait physiologiquement à une « exacerbation tardive » puisque l'épisode de PTTa n'avait pas été résolu du fait de la maladie sous-jacente non contrôlée.

**Tableau 10 : Pourcentage de patients rapportant une récurrence de l'épisode de PTTa (Population ITT)**

n patients / N total de patients considérés (%)	Caplacizumab	Placebo
<b>Récurrence de l'épisode de PTTa (sur toute la durée de l'étude)</b>	<b>9/71 (12,7)</b>	<b>28/73 (38,4)</b>
	<b>p=0,0004</b>	
Exacerbation (dans les 30 jours suivant le dernier EP)	3/71 (4,2)	28/73 (38,4)
Rechute (période de suivi de 4 semaines après l'arrêt du traitement)	6/66 (9,1)	0 (0)

Parmi les 3 patients ayant présenté une exacerbation sous caplacizumab, 2 patients avaient une infection et 1 patient a été non observant.

Pour les 6 patients (9,1%) ayant rechuté tardivement sous caplacizumab, la maladie n'était pas contrôlée lors de l'arrêt du traitement : soit le traitement avait été arrêté avant 30 jours, soit le traitement avait été arrêté en raison des exigences du protocole alors qu'il aurait nécessité une durée plus longue (car l'activité ADAMTS13 était basse à l'arrêt du traitement).

### **Patients réfractaires<sup>27</sup>**

**Aucun patient réfractaire** n'a été observé dans le groupe caplacizumab versus 3 patients (4,2%) dans le groupe placebo pendant la période de traitement en double aveugle (différence non statistiquement significative, p=0,0572).

### **Autres critères secondaires d'intérêt**

Durant la période de traitement, **aucun décès n'est survenu dans le groupe caplacizumab** versus **3 décès jugés liés au PTTa dans le groupe placebo**. A noter qu'un décès est survenu au cours de la période de suivi dans le groupe caplacizumab, ce dernier a été jugé lié au PTTa.

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement cliniquement significatif lié au PTTa était environ 2 fois plus importante dans le groupe placebo que dans le groupe caplacizumab : respectivement 58,9% versus 28,2% durant la période en double aveugle et 60,3% versus 36,1% durant la période entière de l'étude.

**Tableau 11 : Evènements cliniquement significatifs liés au PTTa (population ITT)**

	Caplacizumab N=72	Placebo N=73
<i>Période en double aveugle :</i>	71 (100)	73 (100)
<b>Au moins un événement</b>	<b>20 (28,2)</b>	<b>43 (58,9)</b>
Evènements cardiovasculaires	10 (14,1)	8 (11,0)
Evènements neurologiques	10 (14,1)	12 (16,4)
Décès	0	1 (1,4)
PTT	3 (4,2)	28 (38,4)
Autre	4 (5,6)	6 (8,2)
<i>Période entière de l'étude :</i>	72 (100)	73 (100)
<b>Au moins un événement</b>	<b>26 (36,1)</b>	<b>44 (60,3)</b>
Evènements cardiovasculaires	10 (13,9)	9 (12,3)
Evènements neurologiques	12 (16,7)	16 (21,9)
Décès	1 (1,4)	1 (1,4)
PTT	9 (12,5)	28 (38,4)
Autre	4 (5,6)	7 (9,6)

Sur la période entière de l'étude, il a été observé avec caplacizumab (n=71) comparativement au placebo (n=73) une diminution :

- **du nombre moyen de jours d'EP** : 5,8 jours [SE : 0,51] versus 9,4 jours [SE : 0,81], soit -3,6 jours. Le nombre médian de jours d'EP était de 5,0 jours [1,35] versus 7,0 jours [3,46],
- **du volume moyen d'EP utilisé** : 21,33 L [SE : 1,619] versus 35,93 L [SE : 4,169] soit -14,6L. Le volume médian d'EP était de 18,1L [Min 5,3; Max 102,2] versus 26,94 L [Min 4,0; Max 254,0].

<sup>27</sup> Absence de doublement du taux plaquettaire après 4 jours de traitement standard et un taux de LDH > LSN (Benhamou et al., 2015).

- **de la durée moyenne du séjour en unités de réanimation/soins intensifs** : 3,6 jours [SE 0,41] versus 10,1 jours [SE : 2,31], soit -6,5 jours,
- **de la durée moyenne d'hospitalisation** : 12 jours [SE 0,96] versus 16,2 jours [SE 1,57], soit -4,2 jours.

#### ► Focus sur la période caplacizumab en ouvert

Un total de 28 patients (2 patients du groupe caplacizumab et 26 patients du groupe placebo) ont bénéficié du traitement à l'étude en ouvert (en raison d'un nouvel épisode de thrombopénie après une première réponse plaquettaire).

Au moment de la récurrence de l'épisode de PTTa, le taux de plaquettes était respectivement de 71 et 114 G/L pour les 2 patients initialement traités par caplacizumab et de 57,5 G/L en valeur médiane (Min : 13 ; Max : 149) pour les patients du groupe placebo (n=26).

Le temps médian de réponse plaquettaire pour l'ensemble de ces patients (n=28) était de 3,49 (IC<sub>95%</sub> [2,81 ; 4,81]) jours et le délai médian avant l'arrêt des EP était de 6,00 (IC<sub>95%</sub> [5,00 ; 7,00]) jours.

A J5 du traitement en ouvert et à la fin du traitement de cette période caplacizumab en ouvert, respectivement 70,8% et 85,7% des patients avaient atteint un taux de plaquettes  $\geq$  150 G/L, les 4 patients n'ayant pas atteint la réponse plaquettaire ayant abandonné l'étude pendant la période de traitement.

A l'arrêt du traitement, 3 patients (10,7%) ont présenté une rechute de PTTa. Similairement aux rechutes observées à l'arrêt de caplacizumab au cours de la période en double aveugle, l'activité ADAMTS13 était  $<10\%$  à l'arrêt du traitement par caplacizumab.

Le nombre médian (Min ; Max) de jours d'EP était de 6 (2 ; 26) jours et le volume total médian (Min ; Max) d'EP était de 21,41 (7,6 ; 138,3) L dans le groupe caplacizumab en ouvert.

### 8.1.3 Qualité de vie

Il a été mis en évidence un moindre recours aux EP et une diminution de la durée d'hospitalisation avec CABLIVI, mais aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études TITAN et HERCULES dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

#### 8.2.1.1 Etude de phase II en simple aveugle

Un total de 35 patients ont été exposés au caplacizumab, avec une durée médiane de traitement de 36 [min 2 ; max 77] jours et 37 patients ont été exposés au placebo. Les durées moyennes de traitement étaient comparables entre les groupes avec 38 ( $\pm$  15) jours pour le groupe caplacizumab et 39 ( $\pm$  19) jours pour le groupe placebo. .

**Tableau 12 : Résumé tabulé des EI (population Tolérance)**

Nombre de patients, n (%)	Caplacizumab N=35	Placebo N=37
Au moins un EI	34 (97,1)	37 (100)
Au moins un EI lié au traitement	20 (57,1)	5 (13,5)
Au moins un EIG	20 (57,1)	19 (51,4)
Au moins un EIG lié au traitement	7 (20,0)	0
Au moins un EI conduisant au décès	0	2 (5,4)
Au moins un EI conduisant à l'arrêt définitif du traitement	3 (8,6)	4 (10,8)

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe caplacizumab étaient du type : PTT (37,1% des patients versus 37,8% groupe placebo), maux de tête (34,3% versus 27% groupe placebo) et épistaxis (31,4% versus 10,8% groupe placebo).

Les EI considérés comme liés au traitement par caplacizumab par l'investigateur les plus fréquemment rapportés (> 5%) étaient du type : épistaxis (22,9%), contusion (11,4%), PTT (8,6%), myalgie (8,6%), hémorragie au site d'injection (5,7%), saignement gingival (5,7%), hématome (5,7%), nausées (5,7%), paresthésie (5,7%) et rash (5,7%).

L'EIG considéré comme lié au traitement par caplacizumab par l'investigateur le plus fréquent (> 5%) était le PTT (8,6%). Les autres EIG survenus chez 1 patient ont été : hémorragie subarachnoïdienne, métorrhagie, anémie, maux de tête, dermatite allergique, test autoanticorps, transaminases augmentées.

Les événements hémorragiques étaient rapportés plus fréquemment dans le groupe caplacizumab (54,3% des patients) que dans le groupe placebo (37,8% des patients).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement thromboembolique durant la période de traitement était inférieur dans le groupe caplacizumab (11,4%) comparé au groupe placebo (37,8%). Le pourcentage de patients ayant rapporté une réaction d'hypersensibilité était plus élevé dans le groupe caplacizumab (48,6%) comparativement au groupe placebo (32,4%), la majorité des événements étant d'intensité légère (43/65 [66,2%]) ou modérée (20/65 [30,8%]).

Des anticorps neutralisants anti-caplacizumab ont été détectés chez 3 patients (9%) du groupe caplacizumab (versus 0 patient du groupe placebo), sans qu'un lien puisse être établi avec la survenue d'un événement indésirable.

### 8.2.1.2 Etude de phase III

Un total de 71 patients ont été exposés au caplacizumab et 73 au placebo pendant la période de traitement en double aveugle, et 28 exposés au caplacizumab pendant la période en ouvert (incluant 2 patients du groupe caplacizumab pendant la période de traitement en double aveugle). Au total, 97 patients ont été exposés au caplacizumab durant l'étude toutes périodes confondues. Pendant la période de traitement en double aveugle, la durée médiane était de 35 [Min 1 ; max 65] jours pour le groupe caplacizumab et de 23 [Min 2 ; max 66] jours pour le groupe placebo. Au cours de la période caplacizumab en ouvert, la durée médiane était de 36,5 [Min 3 ; max 65] jours.

**Tableau 13 : Résumé des EI au cours des différentes périodes de l'étude (population Tolérance)**

n (%)	Phase en double aveugle		Phase en ouvert	Total
	Caplacizumab N=71	Placebo N=73	Caplacizumab N=28	Caplacizumab N=97
Au moins un EI	69 (97,2)	71 (97,3)	25 (89,3)	92 (94,8)
Au moins un EI lié au traitement	41 (57,7)	32 (43,8)	20 (71,4)	60 (61,9)
Au moins un EIG	28 (39,4)	39 (53,4)	7 (25,0)	34 (35,1)
Au moins un EIG lié au traitement	10 (14,1)	4 (5,5)	2 (7,1)	12 (12,4)
Au moins un EI conduisant au décès	1 (1,4) <sup>a</sup>	3 <sup>b</sup> (4,1)	0	1 (1,0) <sup>a</sup>
Au moins un EI conduisant à l'arrêt du traitement	5 (7,0)	9 (12,3)	1 (3,6)	6 (6,2)

<sup>a</sup> Décès survenu lors de la période de suivi jugé lié au PTT et non lié au traitement par le Comité scientifique indépendant, <sup>b</sup> Décès liés au PTT

#### ► Au cours de la période en double aveugle

Les EI étaient rapportés à la même fréquence dans les deux groupes (97,2% dans le groupe caplacizumab versus 97,3% dans le groupe placebo). L'EI plus fréquemment rapporté était le PTT dans le groupe placebo (39,7% versus 12,7%). Les épistaxis (32,4% versus 2,7%), les maux de tête (22,5% versus 8,2%), les hémorragies gingivales (18,3% versus 1,4%) étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe caplacizumab

Les EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur étaient plus fréquents dans le groupe caplacizumab que le groupe placebo (57,7% versus 43,8%). Les EI les plus fréquemment rapportés (>5%) survenant dans le groupe caplacizumab étaient du type épistaxis (respectivement 23,9% et 1,4%), saignement gingival (respectivement 11,3% et 0%), contusion (respectivement 7,0% et 4,1%) et hématurie (respectivement 5,6% et 2,7%).

Le pourcentage des patients ayant arrêté le traitement du fait d'un EI était plus élevé dans le groupe placebo (12,3%) que dans le groupe caplacizumab (7,0%).

Les événements hémorragiques étaient observés chez 69,0% des patients dans le groupe caplacizumab versus 67,1% dans le groupe placebo, le type d'hémorragie étant différent selon les groupes de traitement. Le PTT était principalement rapporté dans le groupe placebo, alors que les hémorragies (toutes localisations confondues) étaient observées plus fréquemment dans le groupe caplacizumab.

#### ► **Au cours de la période en ouvert**

Le taux de patients traités par caplacizumab ayant rapporté un EI était de 89,3%. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient les hémorragies au niveau du cathéter (28,6%), les maux de tête (21,4%) et les épistaxis (17,9%).

Les EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur étaient cohérents avec ceux rapportés dans le groupe caplacizumab lors de la phase en double aveugle. Les EI les plus fréquemment rapportés (>5%) étaient les saignements gingivaux (14,3%), les hémorragies au niveau du cathéter (14,3%), les épistaxis (10,7%), les hémorragies au niveau des lèvres (7,1%), les hématochézies (7,1%), les diarrhées (7,1%), les hématomes au site d'injection (7,1%), les érythèmes au site d'injection (7,1%), les prurits au site d'injection (7,1%) et les réactions au site d'injection (7,1%).

#### ► **Sur la période entière de l'étude**

Au total, 4 patients sont décédés au cours de l'étude, le pourcentage de patients étant plus élevé dans le groupe placebo (4,1%) que dans le groupe caplacizumab (1,4%).

Le pourcentage de patients ayant rapporté une réaction d'hypersensibilité était similaire dans le groupe caplacizumab (33,8%) et dans le groupe placebo (30,1%).

Des anticorps pré-existants ont été détectés à une fréquence de 56,7% [55/97] dans le groupe caplacizumab versus 63,0% [46/73] dans le groupe placebo. Des anticorps neutralisants anti-caplacizumab ont été détectés chez 3/97 patients (3,1%) du groupe caplacizumab, versus 1,4% (1/73) patient du groupe placebo.

### **8.2.2 Données issues des PSUR**

Sans objet.

### **8.2.3 Données issues du RCP**

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents lors des essais cliniques ont été l'épistaxis, les céphalées et les saignements gingivaux. L'effet indésirable grave le plus fréquent était l'épistaxis. »

### **8.2.4 Plan de gestion des risques**

**Risque important identifié** : hémorragie.

**Risque important potentiel** : réaction grave d'hypersensibilité.

**Informations manquantes** : utilisation en cas de grossesse et allaitement, utilisation chez les patients insuffisants hépatiques sévères, exposition à long terme, incluant l'immunogénicité.

**Mesures additionnelles** demandées par les Autorités :

- carte alerte patient visant à informer tout médecin prenant en charge un patient traité par CABLIVI de la mise sous traitement et donc du risque hémorragique possible (en particulier en cas de situation d'urgence) ;

- questionnaire ciblé de suivi en cas d'événement grave hémorragique ou d'événement grave d'hypersensibilité (jusqu'au renouvellement de l'AMM).

### 08.3 Données d'utilisation/de prescription

Durant la période du 1<sup>er</sup> septembre 2018 au 15 janvier 2019 (4,5mois), 15 ATU de cohorte ont été octroyées pour 11 femmes et 4 hommes avec un âge médian de 42 ans [min 22, max : 71]

Tous les patients avaient des échanges plasmatiques débutés lors de la demande d'accès au traitement et 14/15 patients avaient un traitement immunosuppresseur renseigné (donnée manquante pour un patient).

La durée médiane entre les premiers symptômes de l'épisode de PTTa et le début du 1<sup>er</sup> EP était de 2 jours [min : 0, max : 34]. Pour 9 patients renseignés, le nombre médian de séances d'EP était de 6 [min : 3, max : 7]. A l'arrêt des EP, 10 patients avaient une normalisation plaquettaire avec rémission clinique associée et 1 patient avait une correction de sa thrombopénie.

Neuf patients avaient une date rapportée de début de caplacizumab, en médiane 1 jour après les EP [min 0, max : 10]. Huit patients avaient également une date de fin de traitement avec un délai médian de traitement par caplacizumab de 35 jours [min 29, max : 36]. Sept patients avaient un motif de fin de traitement par caplacizumab renseigné ; 6 patients étaient en rémission complète et 1 patient avait un diagnostic infirmé.

Un total de 5 observations de tolérance a été recueilli, dont 3 qui ont été considérées comme graves et 2 comme non-graves. Dans 3 cas, les événements rapportés ont été considérés comme reliés au traitement par caplacizumab, pour un cas les événements ont été considérés comme non reliés au traitement par caplacizumab et pour un cas, le lien de causalité n'était pas rapporté. Parmi les événements considérés comme reliés au traitement par caplacizumab, 2 étaient des événements attendus (épistaxis et urticaire au site d'injection) et 1 était un événement inattendu (thrombocytose).

### 08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de CABLIVI repose sur les résultats d'efficacité et de tolérance de 2 études de supériorité, randomisées, contrôlées, versus placebo, dans lesquelles CABLIVI était administré conjointement au traitement standard recommandé (échanges plasmatiques [EP] ± une immunosuppression, selon la pratique clinique du centre investigateur) :

- une étude de phase II (TITAN - ALX-0681-2.1)
- une étude de phase III (HERCULES - ALX0681-C301).

Une première analyse de 15 patients en ATU a été fournie.

#### ► Efficacité

L'étude de phase II a été réalisée en simple aveugle (le médecin avait connaissance du traitement), n'a randomisé que 75 patients, 36 dans le groupe caplacizumab et 39 patients dans le groupe placebo, sur les 110 patients attendus en raison d'un problème de recrutement (= population ITT). Par ailleurs, l'EPAR de l'EMA mentionne un certain nombre de violations du protocole, d'analyses post hoc non prévues et de données manquantes. Dans cette étude CABLIVI était administré en association au traitement standard en bolus en IV puis en sous-cutanée le 1<sup>er</sup> jour puis par voie sous-cutanée après chaque EP quotidien et jusqu'à 30 jours après le dernier EP<sup>28</sup>. Le résultat sur le critère de jugement principal a montré une réduction statistiquement significative du temps de réponse plaquettaire en faveur du groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo (HR = 2,20 IC95% [1,278 ; 3,778], p = 0,005). Le temps médian de la réponse plaquettaire était de 2,97 jours, IC95% [2,74 ; 3,65] dans le groupe caplacizumab

<sup>28</sup> L'AMM prévoit une administration de CABLIVI pendant 30 jours après l'arrêt du traitement quotidien par EP. Si, à la fin de cette période, certains signes indiquent que l'activité de la maladie n'est pas résolue, il est recommandé d'optimiser le traitement immunosuppresseur et de continuer l'administration sous-cutanée quotidienne de CABLIVI jusqu'à ce que les signes de la maladie sous-jacente soient résolus.

versus 4,79 jours IC95% [3,51 ; 5,94] dans le groupe placebo, Parmi les critères secondaires non hiérarchisés, l'étude a mis en évidence dans le groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo, un pourcentage de patients en rémission complète plus élevé (80,6% IC95% [64,0, 91,8] versus 46,2% IC95% [30,1, 62,8]), une moindre fréquence des exacerbations (8,3% IC95% [1,8, 22,5] versus 28,2% IC95% [15,0, 44,9]). Il est à noter que le taux de rechutes durant la période de suivi a été plus élevé (30,6% IC95% [16,3, 48,1]) avec CABLIVI que dans le groupe placebo (7,7% IC95% [1,6, 20,9]). Une analyse *post-hoc* de ces patients ayant rechuté a montré que la maladie sous-jacente n'était pas résolue, car il subsistait une activité ADAMTS13 basse. Aussi, dans l'étude de phase III, il était possible de continuer le traitement par caplacizumab après les 30 jours de traitement suivant la fin des EP, avec une durée maximale de 4 semaines<sup>28</sup>.

L'étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo a randomisé 145 patients (72 dans le groupe caplacizumab et 73 dans le groupe placebo) (Population ITT), en majorité de sexe féminin (69,0%) et d'âge moyen 46 ans. Le pourcentage de patients pour lesquels l'épisode de PTTa à l'inclusion de l'étude n'était pas un 1<sup>er</sup> épisode était plus important dans le groupe placebo (53,4% [39 patients] versus 33,3% [24 patients]). Les épisodes non initiaux sont généralement moins sévères et plus rapidement diagnostiqués, impliquant un début de traitement plus rapide que lors du 1<sup>er</sup> épisode. Le pourcentage de patients très sévères (selon le score de sévérité français) était plus important dans le groupe caplacizumab (41,7% [30 patients] versus 34,2% [25 patients]).

Sur la période entière de l'étude, la quasi-totalité des patients (97,2% dans le groupe caplacizumab et 97,3% dans le groupe placebo) a reçu un traitement immunosuppresseur (corticothérapie ± injections de rituximab). Pendant la période de traitement en double aveugle, la durée médiane de traitement était de 35 jours [Min 1 ; max 65] pour le groupe caplacizumab et de 23 jours [Min 2 ; max 66] pour le groupe placebo. Au total, 31 patients ont présenté une récurrence de l'épisode de PTTa durant la période de traitement en double aveugle (soit une exacerbation) : 3 (4,2%) patients dans le groupe caplacizumab versus 28 (38,4%) dans le groupe placebo. Parmi les 3 patients avec une exacerbation sous caplacizumab, 2 patients avaient une infection et 1 patient a été non observant. Sur les 31 patients avec une exacerbation, 28 patients ont été traités par caplacizumab en ouvert (2 initialement du groupe caplacizumab et 26 groupe placebo) et 3 patients ont arrêté l'étude au moment de l'exacerbation. Au cours de la période caplacizumab en ouvert, la durée médiane de traitement était de 36,5 jours [Min 3 ; max 65].

Dans cette étude, il était possible de continuer le traitement par caplacizumab après les 30 jours de traitement suivant la fin des EP, avec un maximum de 4 semaines.

Le résultat sur le critère de jugement principal a montré une réduction statistiquement significative du temps de réponse plaquettaire en faveur du groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo (HR=1,55 [1,095 ; 2,195]; p=0,0099). La médiane était de 2,69 jours IC95% [1,89 ; 2,83] versus 2,88 jours IC95% [2,68 ; 3,56] dans le groupe placebo, soit une différence de seulement 4 heures 30 minutes durant la période en double aveugle.

Les résultats sur les critères secondaires hiérarchisés ont mis en évidence :

- une réduction significative du critère composite (décès lié au PTTa, exacerbation de PTTa, ou événement thrombo-embolique majeur pendant la période de traitement) en faveur de caplacizumab : 12,7% versus 49,3% p<0,0001. Cette réduction était principalement due aux exacerbations de PTTa moins fréquentes dans le groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo (4,2% versus 38,4%) ainsi qu'à l'absence de décès sous caplacizumab (0% versus 4,1%).
- une proportion de patients présentant une récurrence de l'épisode de PTTa (exacerbation ou rechute tardive) significativement inférieure dans le groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo (12,7% versus 38,4% ; p<0,001).
- une absence de différence statistiquement significative en terme de taux de patient réfractaire avec aucun patient dans le groupe caplacizumab versus 3 patients (4,2%) pendant la période de traitement en double aveugle.

A titre descriptif, sur la période entière de l'étude, il a été observé avec caplacizumab (n=71) comparativement au placebo (n=73) une diminution :

- du nombre moyen de jours d'EP : 5,8 jours [SE : 0,51] versus 9,4 jours [SE : 0,81], soit - 3,6 jours. Le nombre médian de jours d'EP était de 5,0 jours [1,35] versus 7,0 jours [3,46],

- du volume moyen d'EP utilisé : 21,33 L [SE : 1,619] versus 35,93 L [SE : 4,169] soit - 14,6L. Le volume médian d'EP était de 18,1L [Min 5,3; Max 102,2] versus 26,94 L [Min 4,0; Max 254,0].
- de la durée moyenne du séjour en unités de réanimation/soins intensifs : 3,6 jours [SE 0,41] versus 10,1 jours [SE : 2,31], soit - 6,5 jours,
- de la durée moyenne d'hospitalisation : 12 jours [SE 0,96] versus 16,2 jours [SE 1,57], soit - 4,2 jours.

## ► Tolérance

Dans l'étude de phase III, 97 patients ont été exposés au caplacizumab.

Pour l'ensemble des patients traités par caplacizumab, les EI suivants étaient rapportés chez > 5% des patients : épistaxis (28,9%), hémorragie gingivale (17,5%), hémorragie au niveau du cathéter (13,4%), PTT (12,4%), pétéchie (7,2%), contusion (7,2%), ecchymose (5,2%), hématome (5,2%), hémorragie vaginale (5,2%).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement thromboembolique était inférieur dans le groupe caplacizumab (19,7%) que dans le groupe placebo (50,7%).

Les EIG étaient moins fréquents dans le groupe caplacizumab (39,4%) que dans le groupe placebo (53,4%). L'EIG le plus fréquemment rapporté était le PTT (incluant les termes : récurrence, exacerbation, rechute, aggravation du PTT en coma et décès) qui était moins souvent rapporté dans le groupe caplacizumab (n=9 patients ; 12,7%) que dans le groupe placebo (n=29 patients ; 39,7%).

Au total, 4 patients sont décédés au cours de l'étude, le pourcentage de patients étant plus élevé dans le groupe placebo (4,1%) que dans le groupe caplacizumab (1,4%).

## ► Discussion

La Commission souligne le nombre important de patients inclus dans les études (220 au total dans les 2 études) et la qualité méthodologique de l'étude de phase III comparative versus placebo, pour cette maladie rare et grave, dont les résultats appellent les commentaires suivants :

- Le résultat sur le critère de jugement principal qui repose uniquement sur un critère de jugement biologique, à savoir le délai jusqu'à la normalisation du taux de plaquettes, apparaît modeste en terme de quantité d'effet avec une différence observée des médianes de seulement 4 heures 30 minutes, inférieure à la différence prévue dans le calcul du nombre de sujets nécessaires avec un temps médian de réponse dans le groupe placebo estimé à 7 jours, et un temps médian de réponse dans le groupe caplacizumab de 4,2 jours.
- L'effet sur des critères de jugement cliniquement significatifs telles que les atteintes d'organes, leur sévérité, les séquelles, la létalité n'a pas été démontré mais a uniquement été suggéré.
- Il est à noter que le taux de décès observé dans le groupe placebo (4,1%) était bas en comparaison aux données de la littérature (10 à 20%), reflétant vraisemblablement une prise en charge optimisée dans le cadre de cette étude clinique, ainsi que la possibilité éthique des patients inclus dans le groupe placebo de bénéficier du traitement à l'étude en ouvert.
- L'étude a mis en évidence que les patients sous CABLIVI qui ont rechuté tardivement avaient une activité ADAMTS13 déficitaire, ce qui met en évidence l'importance de la surveillance et du suivi régulier de l'activité ADAMTS13 pour décider d'arrêter le traitement (cf paragraphe 09 Place dans la stratégie thérapeutique).
- Sur la période entière de l'étude, il a été observé avec CABLIVI versus placebo une diminution de - 3,6 jours du nombre moyen de jours d'EP et de - 6,5 jours de la durée moyenne du séjour en unités de réanimation/soins intensifs. Aucun test statistique sur ces variables n'était prévu a priori. Il s'agit de résultats exploratoires.
- Le profil de tolérance de CABLIVI apparaît acceptable, pendant la durée d'observation limitée de l'étude de phase III.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de CABLIVI sur la morbidité, mais pas sur la létalité (faute de donnée robuste disponible). Un impact de CABLIVI sur

l'organisation des soins est suggéré par les résultats exploratoires en termes de diminution du nombre moyen de jours d'EP, de moindre volume d'EP utilisé, de diminution de la durée moyenne du séjour en unités de réanimation/soins intensifs et de la durée moyenne d'hospitalisation. De plus, l'administration en sous cutanée peut permettre une injection à domicile chez le patient sorti d'hospitalisation (d'après avis d'expert). Par ailleurs, on ne dispose d'aucune évaluation sur un éventuel impact de CABLIVI sur la qualité de vie du patient.

En conséquence, CABLIVI apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié.

## 08.5 Programme d'études

Une étude de suivi (post-HERCULES ALX0681-C302) est actuellement en cours pour les patients ayant terminé l'étude HERCULES (rapport attendu pour décembre 2022). Ses objectifs sont d'évaluer la tolérance et l'efficacité de caplacizumab à long terme (suivi de 3 ans), d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'une utilisation répétée de caplacizumab, de caractériser l'impact à long terme du PTTa au niveau cognitif (RBANS), sur la qualité de vie des patients (SF36), au niveau des maux de tête (HIT-6<sup>TM</sup>), du suivi des marqueurs organiques (créatininémie, LDH et troponine) et du taux d'ADAMTS13.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le PTTa requiert un diagnostic rapide, sa prise en charge constituant une urgence thérapeutique pour laquelle des EP quotidiens sont à mettre en place rapidement en association à une immunosuppression (généralement corticoïdes ± rituximab)<sup>7, 29, 30</sup>. L'instauration, en urgence, d'échanges plasmatiques, le plus tôt possible est primordiale car ils permettent l'apport d'ADAMTS13, l'élimination des multimères de FW anormaux et des auto-anticorps anti-ADAMTS13. Le diagnostic de confirmation de la maladie, apporté par la mesure de l'activité ADAMTS13, est postérieur à la mise en place du traitement en urgence.

### Place dans la stratégie thérapeutique de CABLIVI

CABLIVI (caplacizumab) est un traitement des épisodes de purpura thrombotique thrombocytopenique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.

Il est souligné que CABLIVI est actif sur la phase initiale de formation des microthrombi, mais n'a pas d'activité sur l'ADAMTS13 déficitaire caractéristique de cette maladie. Ainsi, le traitement par CABLIVI doit être instauré précocement au cours du traitement standard comprenant des échanges plasmatiques et des immunosuppresseurs, dès la présomption clinique de l'épisode de PTTa, sans attendre sa confirmation.

CABLIVI est débuté par une injection intraveineuse avant échange plasmatique, puis poursuivi par une administration sous-cutanée quotidienne à la fin de chaque échange plasmatique pendant toute la durée du traitement quotidien par échange plasmatique, suivie d'une injection sous-cutanée quotidienne pendant 30 jours après l'arrêt du traitement par échange plasmatique. Pour les patients en rémission clinique et ayant normalisé leur activité ADAMTS13, avant la fin des 30 jours de traitement par caplacizumab post EP, on ne dispose pas de données sur les conséquences d'un arrêt plus précoce.

La Commission relève que dans les études cliniques, le taux de rechute a été plus élevé en fin de traitement chez des patients recevant du caplacizumab et gardant une activité ADAMTS13 indétectable. En conséquence, la Commission souligne que si, à la fin de cette période de 30

<sup>29</sup> Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158(3):323-35.

<sup>30</sup> Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apheresis* 2014; 29(3):148-67.

jours, certains signes indiquent que l'activité de la maladie n'est pas résolue, il est recommandé d'optimiser le traitement immunosuppresseur et de continuer l'administration sous-cutanée quotidienne de CABLIVI jusqu'à ce que les signes de la maladie sous-jacente soient résolus (notamment la normalisation maintenue du taux d'activité d'ADAMTS13). L'étude de phase III prévoyait une surveillance hebdomadaire de l'activité de cette protéase.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► L'épisode de PTTa est grave, pouvant conduire à des événements ischémiques avec des répercussions cliniques significatives (notamment accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, insuffisance rénale), avec une mise en jeu du pronostic vital à court terme sans traitement, chez des patients jeunes.

► CABLIVI est un traitement à visée curative du PTTa.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de CABLIVI est important.

► L'alternative thérapeutique disponible est le traitement standard de l'épisode de PTTa, comprenant les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs.

► CABLIVI est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention de l'épisode de PTTa, administré conjointement au traitement standard comprenant les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa rareté avec moins de 130 patients par an en France présentant un épisode de PTTa,
- du besoin médical partiellement couvert par les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs,
- la réponse au besoin médical identifié, avec un impact démontré uniquement sur un critère de jugement biologique, en termes de réduction du temps de réponse plaquettaire avec une quantité d'effet modeste,
- l'absence d'évaluation de l'impact de CABLIVI sur la qualité de vie,
- l'impact suggéré sur l'organisation des soins par les résultats exploratoires en termes de diminution du nombre moyen de jours d'EP, de volume d'EP, de diminution de la durée moyenne du séjour en unités de réanimation/soins intensifs,

CABLIVI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CABLIVI est important dans l'indication de l'AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de CABLIVI (caplacizumab) par rapport au placebo, tous deux associés aux échanges plasmatiques (EP) et à des immunosuppresseurs, dans une étude randomisée, en double aveugle, uniquement sur un critère de jugement biologique, à savoir le délai jusqu'à la normalisation du taux de plaquettes (critère de jugement principal),
- avec une quantité d'effet supplémentaire jugée modeste (différence de médianes de 4 heures 30 minutes, HR=1,55 [1,095 ; 2,195]; p=0,0099),
- de la démonstration de la supériorité de CABLIVI par rapport au placebo sur un des critères de jugement secondaires hiérarchisés, à savoir le pourcentage de patients présentant une récurrence de l'épisode de PTTa (exacerbation ou rechute tardive) (12,7% versus 38,4% ; p<0,001), ce qui est cliniquement pertinent,
- mais de l'absence de démonstration d'un effet de CABLIVI par rapport au placebo, tous deux associés aux échanges plasmatiques et à des immunosuppresseurs, sur d'autres critères de jugement cliniquement pertinents, tels que la souffrance viscérale ou la létalité,

- du profil de tolérance de CABLIVI qui apparaît acceptable, caractérisé par des épistaxis, un saignement gingival, une contusion, une hématurie, avec un recul d'utilisation limité à la durée de l'étude de phase III, soit 65 jours,
- de la gravité de la maladie et de sa rareté,

la Commission estime que CABLIVI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au traitement standard de l'épisode de PTTa, comprenant les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs.

### 010.3 Population cible

La population cible de CABLIVI correspond aux patients adultes présentant un épisode de PTTa en France.

D'après le registre du CNR-MAT, la prévalence observée pour le PTT en France est estimée à 13 cas par million d'habitants<sup>31</sup>, comprenant à la fois le premier épisode de PTTa, et des rechutes. L'incidence du PTTa en France est estimée par le registre du CNR-MAT à 1,5 nouveau patient par million d'habitants<sup>31</sup>, ce qui correspond en considérant la population adulte française actuelle (INSEE données 2018<sup>32</sup>) à 79 nouveaux patients par an. En ne considérant pas les patients atteints de PTT héréditaire, très marginale (3%)<sup>33</sup>, le nombre de nouveaux patients atteints de PTTa serait donc de 76 nouveaux patients par an.

Le taux de rechute actuel est estimé à 15% sur un suivi de 3 ans (*avis d'experts français*), période considérée comme la plus à risque. Ce faible taux de rechute en France, par rapport à la littérature internationale, peut s'expliquer par le fait que le rituximab est de plus en plus utilisé de manière empirique hors AMM, dans le cadre d'un traitement pré-emptif en cas de déficit sévère de l'activité de la protéine ADAMTS13<sup>34</sup>. Aussi, le nombre annuel de patients atteints de PTTa présentant une rechute est estimée au plus à 11 patients par an.

En cumulant ces estimations, 87 patients seraient identifiés par an au travers du registre du CNR-MAT. Sur la base d'une exhaustivité de ce registre de 85% (*avis d'expert*), la population cible annuelle de CABLIVI serait estimée au plus à 102 patients par an.

Une étude menée à partir du PMSI<sup>35</sup> a montré qu'entre 112 à 128 patients étaient hospitalisés pour un épisode de PTTa en France par an pour un total de 119 à 136 épisodes entre 2012 et 2016. Il est donc attendu par an un maximum de 128 patients présentant un épisode de PTTa.

#### Estimation

**La population cible de CABLIVI, qui correspond aux patients adultes présentant un épisode de PTTa, est estimée au maximum à 130 patients par an.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

<sup>31</sup> CNR-MAT. Compte rendu de la 8ème réunion du CNR-MAT du 16 octobre 2015; Agnès Veyradier, PTT : épidémiologie de la cohorte du CNR-MAT sur 16 ans. [Internet]. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: [http://www.cnr-mat.fr/upload/by\\_document/pdf/176-compte-rendu-journee-cnr-mat-2015.pdf](http://www.cnr-mat.fr/upload/by_document/pdf/176-compte-rendu-journee-cnr-mat-2015.pdf).

<sup>32</sup> INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2018, France – Bilan démographique 2017 [Internet]. [cité 18 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

<sup>33</sup> Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 2016;3(5):e237-245

<sup>34</sup> Jestin M, Benhamou Y, Schelpe A-S, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 10 sept 2018.

<sup>35</sup> Stève consultants pour Ablynx. Rapport statistique d'étude menée sur le PMSI : Epidémiologie et fardeau du PTTa en France. Mai 2018.