



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS CONDITIONNEL

5 MAI 2021

crizanlizumab
ADAKVEO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus. Il peut être administré en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat.

Le maintien de cet avis est conditionné à la soumission des résultats de l'étude de phase III comparant le crizanlizumab au placebo et des données du registre des patients traités en France ; une réévaluation par la Commission aura lieu dans un délai maximum de 4 ans.

► Quel progrès ?

Pas de progrès, en l'état actuel des données.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les complications aiguës de la drépanocytose telles que les crises vaso-occlusives, syndromes thoraciques aigus, priapisme et accidents vasculaires cérébraux constituent des urgences thérapeutiques. Les traitements de fond actuellement disponibles traitent l'anémie (transfusions sanguines) et permettent de diminuer les taux d'HbS (hydroxycarbamide et échanges transfusionnels). La greffe de cellules souches hématopoïétiques constitue actuellement la seule approche

thérapeutique curatrice. Réservée aux formes graves, elle est généralement effectuée à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie.

L'hydroxycarbamide est efficace pour réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses chez l'enfant et l'adulte ainsi que les récurrences de syndrome thoracique aigu chez les adultes. L'hydroxycarbamide reste le traitement de référence dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus.

Place du médicament

Considérant :

- le besoin médical dans cette maladie en particulier chez les patients pour lesquels le traitement par hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat,
- les données disponibles préliminaires issues d'une étude de phase II montrant une quantité d'effet modeste (avec seulement 1,35 crises vaso-occlusives évitées par an par rapport au placebo) dans une population hétérogène en termes de gravité et d'antécédent de traitement par l'hydroxycarbamide
- les résultats de cette étude qui ne permettent pas de positionner ADAKVEO (crizanlizumab) par rapport à l'hydroxycarbamide, traitement de référence dont l'efficacité est établie pour prévenir la survenue des crises vaso-occlusives,
- le faible recul en termes d'efficacité et de tolérance (1 an),

la Commission de la Transparence considère, qu'en l'état actuel du dossier, le crizanlizumab ne peut se substituer à un traitement par l'hydroxycarbamide bien conduit réalisé à une posologie adaptée sur une durée de traitement adéquate, et après s'être assuré de la bonne observance de ce traitement. De ce fait, un traitement par crizanlizumab doit être envisagé préférentiellement en association à l'hydroxycarbamide. Toutefois, le crizanlizumab, selon son RCP, pourra être prescrit en monothérapie uniquement chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	ADAKVEO est indiqué dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus. Il peut être administré en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide ¹ (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat.
SMR	FAIBLE La Commission conditionne le maintien du SMR FAIBLE à la réévaluation d'ADAKVEO (crizanlizumab) dans un délai maximal de 4 ans, sur la base notamment des résultats : - de l'étude de phase III STAND (A2301) multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, comparant l'efficacité et la tolérance du crizanlizumab aux doses de 5,0 mg/kg ou 7,5 mg/kg (posologie hors AMM) au placebo, chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints de drépanocytose et ayant rapporté au moins 2 crises vaso-occlusives (sans limite supérieure) entraînant une consultation médicale au cours des 12 derniers mois, avec un objectif de 240 patients inclus (résultats intermédiaires attendus en 2025). - du registre exhaustif recensant tous les patients atteints de drépanocytose traités par crizanlizumab (ADAKVEO) en France (cf. recommandations de la Commission).
ASMR	Compte tenu : - d'une efficacité modeste démontrée dans une étude de phase II du crizanlizumab par rapport au placebo en termes de réduction du taux annuel médian de crises vaso-occlusives avec une réduction seulement de 1,35 crises par an avec le crizanlizumab (taux annuel médian de crises vaso-occlusives dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg de 1,63 [0,0-24,3] versus 2,98 [0,0-24,3] dans le groupe placebo ; différence des médianes selon la méthode de Hodges-Lehmann de -1,01, IC95% [-2,00 ; 0,00]), p=0,010), - d'une efficacité évaluée dans une population hétérogène de patients en termes de gravité de la maladie avec une majorité de patients avec un faible taux de crises annuel (soit de 2 à 4 crises au cours de l'année précédant l'inclusion pour 62,6% des patients) et une minorité de patients (37,4%) ayant entre 5 et 10 crises vaso-occlusives au cours de l'année précédant l'inclusion ; ainsi qu'une majorité de patients traités par hydroxycarbamide à l'inclusion (62,1%), - de l'impossibilité d'estimer la quantité d'effet du crizanlizumab d'une part en monothérapie chez les patients pour lesquels le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat, et d'autre part en association avec l'hydroxycarbamide liée à l'hétérogénéité de la population incluse, - du profil de tolérance du crizanlizumab qui apparaît favorable, avec toutefois un recul limité à 1 an, - de l'absence de données d'efficacité et de tolérance du crizanlizumab versus le traitement de référence, hydroxycarbamide, la Commission considère qu'ADAKVEO (crizanlizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus, en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat.
ISP	ADAKVEO (crizanlizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Considérant : - le besoin médical dans cette maladie en particulier chez les patients pour lesquels le traitement par hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat, - les données disponibles préliminaires issues d'une étude de phase II montrant une quantité d'effet modeste (avec seulement 1,35 crises vaso-

¹ L'hydroxycarbamide et l'hydroxyurée correspondent à la même molécule.

	occlusive évitée par an par rapport au placebo) dans une population hétérogène en termes de gravité et d'antécédent de traitement par l'hydroxycarbamide, - les résultats de cette étude qui ne permettent pas de positionner ADAKVEO (crizanlizumab) par rapport à l'hydroxycarbamide, traitement de référence dont l'efficacité est établie pour prévenir la survenue des crises vaso-occlusives, - le faible recul en termes d'efficacité et de tolérance (1 an), la Commission de la Transparence considère, qu'en l'état actuel du dossier, le crizanlizumab ne peut se substituer à un traitement par l'hydroxycarbamide bien conduit réalisé à une posologie adaptée sur une durée de traitement adéquate, et après s'être assuré de la bonne observance de ce traitement. De ce fait, un traitement par crizanlizumab doit être envisagé préférentiellement en association à l'hydroxycarbamide. Toutefois, le crizanlizumab, selon son RCP, pourra être prescrit en monothérapie uniquement chez les patients chez qui le traitement par hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat.
Population cible	La population cible d'ADAKVEO (crizanlizumab) est estimée en France au maximum à 3 740 patients.
Recommandation	► Demandes de données Considérant que les données disponibles sont préliminaires avec notamment des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique d'ADAKVEO (crizanlizumab) dans la prévention des crises vaso-occlusives récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus, en association avec de l'hydroxycarbamide ou en monothérapie chez les patients pour lesquels le traitement par l'hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat, la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la soumission des résultats de l'étude de phase III STAND comparant le crizanlizumab au placebo et à la mise en place d'un registre national exhaustif des patients traités par ADAKVEO (crizanlizumab). Ce registre devra notamment décrire : - les caractéristiques des patients traités notamment l'âge des patients, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs, les traitements associés, - l'évolution clinique des patients (notamment nombre de crises, sévérité des crises, qualité de vie), - la survenue d'événements/effets indésirables, - et la place d'ADAKVEO (crizanlizumab) dans stratégie thérapeutique. La Commission encourage la consultation des centres de ressources et de compétence pour la réalisation du protocole de cette étude. Le recours aux données d'une étude observationnelle déjà mise en place dans la drépanocytose est encouragé, si celle-ci est susceptible de répondre aux interrogations de la Commission. La Commission réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 4 ans à compter de la date de cet avis.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'ADAKVEO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (crizanlizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose **âgés de 16 ans et plus**. Il peut être administré en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide¹ (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat ».

ADAKVEO 10 mg/ml (crizanlizumab) a obtenu une AMM conditionnelle² le 28 octobre 2020. Cette spécialité a fait l'objet d'ATU nominatives depuis le 19 septembre 2019, dans le syndrome drépanocytaire majeur, associé à des crises vaso-occlusives répétées (entre 2 et 10 CVO au cours des 12 derniers mois) ; chez les patients âgés de 16 ans et plus. Une ATU de cohorte a été autorisée en date du 28 août 2020, et a débuté le 12 octobre 2020, dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus, ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée. Il peut être administré en association avec de l'hydroxycarbamide ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat.

La crizanlizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG2 kappa appartenant à une nouvelle classe pharmaco-thérapeutique d'inhibiteurs de la P-sélectine. La fixation à la P-sélectine, à la surface des cellules endothéliales activées et des plaquettes, bloque efficacement les interactions entre les cellules endothéliales, les plaquettes, les globules rouges et les leucocytes, prévenant ainsi la vaso-occlusion.

02 INDICATIONS

ADAKVEO est indiqué dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus. Il peut être administré en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide¹ (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat.

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la drépanocytose.

La dose recommandée de crizanlizumab est de 5 mg/kg administrés sur une période de 30 minutes par perfusion intraveineuse à la semaine 0, à la semaine 2, puis toutes les 4 semaines.

Crizanlizumab peut être administré seul ou en association avec de l'HU/HC¹.

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être administré dès que possible.

- Si crizanlizumab est administré dans les 2 semaines suivant la dose oubliée, l'administration doit être poursuivie conformément au schéma d'administration initial du patient.
- Si crizanlizumab est administré plus de 2 semaines après la dose oubliée, l'administration doit être poursuivie toutes les 4 semaines par la suite.

Populations particulières

Patients âgés

² Une AMM « conditionnelle » a été délivrée conformément à l'article 14-bis, du règlement (CE) n° 726/2004. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Crizanlizumab n'a pas été étudié chez les patients âgés. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire car la pharmacocinétique du crizanlizumab chez les adultes n'est pas affectée par l'âge.

Insuffisance rénale

Sur la base des résultats pharmacocinétiques de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2 du RCP). Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de crizanlizumab chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été établies. Crizanlizumab est un anticorps monoclonal qui est éliminé par catabolisme (c'est-à-dire dégradation en peptides et en acides aminés) et une modification de la dose ne devrait donc pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de crizanlizumab chez les enfants âgés de 6 mois à 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de crizanlizumab chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois dans l'indication de la prévention des crises vaso-occlusives récurrentes.

Mode d'administration

ADAKVEO doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) solution pour injection ou de glucose à 5 % avant administration.

La solution diluée doit être administrée à travers un filtre en ligne de 0,2 micron stérile et apyrogène, par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes. Elle ne doit pas être administrée en injection rapide ou bolus intraveineux.

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

04 BESOIN MEDICAL

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive par mutation du gène de la β globine^{3,4}. Cette mutation induit la synthèse d'une hémoglobine (Hb) anormale l'HbS, principalement responsable de l'ensemble des manifestations cliniques vaso-occlusives et d'une hémolyse chronique avec anémie de degré variable.

Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent trois formes génétiques principales : homozygoties S/S, hétérozygoties composites S/C et S/ β^0 ou S/ β^+ thalassémies. Les formes les plus sévères sont les homozygoties S/S ainsi que les S/ β^0 thalassémies. Ces syndromes affectent principalement les populations d'Afrique sub-saharienne, des Antilles et d'Afrique du Nord.

La confirmation du diagnostic de la drépanocytose repose sur l'étude de l'hémoglobine qui doit être pratiquée à distance d'une transfusion et selon les recommandations de la société française de biologie clinique. Elle confirme la présence d'HbS (90 % chez les homozygotes). Le taux d'HbF résiduelle a une incidence sur la fréquence des crises.

Les sujets hétérozygotes AS, porteurs d'un trait drépanocytaire, sont en règle générale asymptomatiques. Ils doivent être dépistés pour leur donner accès à une information génétique. Un dépistage néonatal ciblé a été mis en place en France depuis l'année 2000. Un conseil génétique est utile et doit être proposé aux couples à risque.

La prise en charge de la drépanocytose nécessite un suivi régulier dans un centre de référence ou de compétences et repose sur des mesures préventives, avec notamment le respect d'une hygiène

³ HAS. PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et l'adolescent. Janvier 2010 mis à jour en 2014.

⁴ HAS. PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Janvier 2010 mis à jour en 2014.

de vie, une hydratation abondante, une supplémentation en acide folique, la prévention des infections. Une minorité de patients (adultes et enfants) est atteinte d'une forme sévère de la maladie nécessitant des traitements de fond plus lourds : transfusion mensuelle, hydroxycarbamide, voire greffe de cellules souches hématopoïétiques qui est actuellement la seule approche thérapeutique curatrice, réservée aux formes graves, et généralement effectuée à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie.

L'éducation des parents, et dès que possible des enfants, est primordiale pour reconnaître les signes précoces d'une complication grave, notamment les 3 grandes complications nécessitant une prise en charge en urgence, à savoir la crise douloureuse vaso-occlusive, la fièvre, et l'anémie aiguë. A l'âge adulte, la symptomatologie est représentée essentiellement par les crises douloureuses vaso-occlusives et l'anémie par érythroblastopénie et/ou hyperhémolyse.

L'hydroxycarbamide n'est pas recommandé dans le traitement en urgence de la crise douloureuse vaso-occlusive³. Selon les recommandations de la HAS³, l'hydroxycarbamide est préconisé en cas de survenue de plus de 3 crises vaso-occlusives hospitalisées par an et/ou de plus de 2 syndromes thoraciques aigus. Ce traitement est proposé aux patients ayant d'une anémie sévère (Hb < 6 g/dl ou < 7 g/dl avec mauvaise tolérance clinique ou fonctionnelle).

En cas de non-réponse (absence de diminution des crises douloureuses, récurrence de syndrome thoracique aigu), la posologie peut être exceptionnellement augmentée jusqu'à 35 mg/kg/jour, sous réserve d'une surveillance hématologique rigoureuse. En cas d'inefficacité du traitement par hydroxycarbamide, il est important de s'assurer de la bonne observance du traitement. Une réponse clinique au traitement par hydroxycarbamide peut prendre de 3 à 6 mois et, par conséquent, un essai de 6 mois sur la dose maximale tolérée est nécessaire avant d'envisager d'interrompre le traitement pour cause d'échec thérapeutique (que ce soit en raison d'un manque d'observance ou d'une absence de réponse au traitement). Si aucune amélioration clinique n'est observée après six à neuf mois de traitement à la dose maximale, on peut conclure à un échec de traitement³.

L'hydroxycarbamide est réservé aux patients ayant une expression clinique de la maladie moyenne à sévère.

La spécialité HYDREA (hydroxycarbamide), initialement seule spécialité disponible dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses⁵, ne dispose pas d'une AMM dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes de la drépanocytose. La spécialité SIKLOS 100 mg et 1000 mg⁶ (hydroxycarbamide) a une AMM dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes y compris celle du syndrome thoracique aigu, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique.

Dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par l'hydroxycarbamide. Il persiste un besoin médical à disposer de molécules efficaces et bien tolérées. De plus, il existe un besoin médical non couvert chez les patients pour lesquels le traitement par hydroxycarbamide a une efficacité insuffisante sur la prévention des CVO ou est inapproprié ou inadéquat.

⁵ HAS. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Septembre 2005.

⁶ Le comprimé pelliculé à 100 mg peut être divisé en 2 parts égales de 50 mg d'hydroxycarbamide. Le comprimé pelliculé à 1000 mg peut être divisé en 4 parts égales de 250 mg d'hydroxycarbamide. Pour les patients n'étant pas en mesure d'avaler les comprimés, il est possible de les désagréger immédiatement avant leur prise, dans une petite cuillère contenant un peu d'eau. On pourra y ajouter du sirop ou mélanger le tout à de la nourriture pour masquer une éventuelle amertume.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité ADAKVEO (crizanlizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de **drépanocytose âgés de 16 ans et plus**. Il peut être administré en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide¹ (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC¹ est inapproprié ou inadéquat.

Chez les patients éligibles à l'hydroxycarbamide, l'hydroxycarbamide est un comparateur cliniquement pertinent.

Chez les patients pour lesquels le traitement par l'hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
SIKLOS 100 mg et 1000 mg, comprimé pelliculé sécable (Hydroxycarbamide) <i>Addmedica</i>	Oui	Prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu, chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte souffrant de drépanocytose symptomatique.	30/05/2018 RI	IV	IV (mineure)	Oui
			07/11/2007 Inscription	IV	IV (mineure)	Oui

Avant la mise sur le marché de SIKLOS (hydroxycarbamide), la spécialité HYDREA (hydroxycarbamide) était utilisée hors AMM et recommandée³. Actuellement, compte tenu de la mise à disposition de SIKLOS (hydroxycarbamide) ayant une AMM, elle n'est plus retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Deux autres traitements de fond peuvent être proposés : la transfusion et la greffe de moelle osseuse. Ces traitements de fond sont proposés aux patients drépanocytaires avec des complications fréquentes et graves. Leur choix dépendra de l'indication, des possibilités transfusionnelles et des difficultés de voie d'abord veineuse.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ADAKVEO (crizanlizumab) dans l'indication AMM évaluée sont :

- **chez les patients éligibles à l'hydroxycarbamide, SIKLOS (hydroxycarbamide) est un comparateur cliniquement pertinent.**
- **chez les patients pour lesquels le traitement par l'hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.**

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité ADAKVEO (crizanlizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/ Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Population AMM
Allemagne	Non	NA
Pays-Bas	Non	NA
Belgique	Non	NA
Espagne	Non	NA
Italie	Non	NA

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ADAKVEO (crizanlizumab) repose sur une étude clinique de phase II, SUSTAIN^{7,8}, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo qui a évalué l'efficacité et la tolérance du crizanlizumab aux posologies de 5 mg/kg et 2,5 mg/kg (posologie hors AMM).

Une étude de phase III, requise dans le cadre de l'AMM conditionnelle, randomisée, double-aveugle, contrôlée versus placebo, évalue l'efficacité et la tolérance du crizanlizumab aux posologies de 5 mg/kg et 7,5 mg/kg (posologie hors AMM) chez des patients âgés de plus de 12 ans. Cette étude est toujours en cours ; ses résultats préliminaires seront disponibles en décembre 2025 et les résultats finaux en 2029 (cf paragraphe 07.6 programme d'études).

Le laboratoire a fourni des données issues de l'ATU (cf. chapitre Données d'utilisation).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude de phase II versus placebo

Référence	Etude SUSTAIN ^{7,8}
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement: NCT01895361
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité clinique du crizanlizumab aux posologies de 5,0 mg/kg ou de 2,5 mg/kg (posologie hors AMM), versus placebo, sur le critère du taux annuel de crises vaso-occlusives liées à la drépanocytose ; Evaluer le profil de tolérance de crizanlizumab aux posologies de 5,0 mg/kg ou de 2,5 mg/kg (posologie hors AMM), versus placebo.
Type de l'étude	Etude de phase II, multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles, contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance du crizanlizumab chez des

⁷ Ataga KI, Kutlar A, Kanter J et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2017 Feb 2;376(5):429-439.

⁸ Kutlar A, Kanter J, Liles DK et al. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: A SUSTAIN study analysis. Am J Hematol. 2019 Jan;94(1):55-61.

	patients adultes ou adolescents (16-65 ans) atteints de drépanocytose (quel que soit le génotype, HbSS, HbSC, HbSβ⁰, HbSβ⁺, ou autre) avec crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes. La randomisation était stratifiée selon l'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide (Oui/Non) et le nombre de CVO au cours de l'année précédente (2-4 ou 5-10).
Date et durée de l'étude	<u>Début du recrutement</u> (1^{ère} visite du 1^{er} patient inclus) : 24 juillet 2013. <u>Date du cut-off de fin d'étude</u> (dernière visite du dernier patient inclus) : 23 mars 2016. <i>A la date du cut-off, tous les patients avaient soit complété la dernière visite de l'étude à 58 semaines, avaient arrêté prématurément l'étude.</i> Cette étude a été réalisée dans 60 centres répartis dans 3 pays : 51 centres aux Etats-Unis, 8 centres au Brésil et 1 centre en Jamaïque. Aucun centre en France.
Principaux critères d'inclusion	▪ Patients âgés de 16 à 65 ans, ▪ Diagnostic ou antécédent médical confirmé de drépanocytose (tout génotype, incluant les patients HbSS, HbSC, HbSβ⁰, HbSβ⁺), ▪ Les patients sous hydroxycarbamide devaient recevoir ce médicament depuis au moins 6 mois et à dose stable depuis au moins 3 mois avant J1, ▪ Les patients sous érythropoïétine devaient recevoir ce médicament depuis au moins 6 mois et à dose stable depuis au moins 3 mois avant J1, ▪ Antécédents de 2 à 10 CVO au cours des 12 mois précédant l'inclusion (les CVO devaient inclure les épisodes douloureux aigus sans autre cause qu'un événement vaso-occlusif nécessitant une consultation médicale et un traitement par opioïdes par voie orale ou parentérale ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie parentérale. Le syndrome thoracique aigu, la séquestration hépatique, la séquestration splénique et le priapisme (nécessitant une consultation médicale), par définition, étaient également considérés comme des CVO. Cette définition était également utilisée pour l'évaluation du critère de jugement principal de l'étude), ▪ Disponibilité d'une radiographie thoracique dans les 3 mois précédant J1, sans signe de processus pathologique aigu, ▪ Résultats d'électrocardiogramme cliniquement satisfaisants lors de la sélection.
Principaux critères de non -inclusion	▪ Programme de transfusions chroniques, défini par la participation à une série de transfusions prévues (transfusion simple ou échange transfusionnel) à but prophylactique, ▪ Echange transfusionnel prévu pendant la période de l'étude, ▪ Taux d'hémoglobine totale <4,0 g/dl, ▪ Chirurgie majeure prévue pendant la période de l'étude, ▪ Initiation prévue d'un traitement par hydroxycarbamide ou arrêt du traitement ou modification de la dose, autre que pour motif de tolérance, pendant la période de l'étude, ▪ Antécédent d'AVC au cours des 2 dernières années
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet
Schéma de l'étude	<i>J : Jour, S : Semaine, CVO : Crises vaso-occlusives, IV : Intraveineuse</i> L'étude comportait une phase de traitement de 50 semaines et une phase de suivi de 8 semaines. <u>Phase de traitement :</u> Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1:1 dans l'un des groupes de traitement : - crizanlizumab à la dose de 5,0 mg/kg par voie intraveineuse (IV) à J1 et J15 puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 50 (maximum de 14 injections), - crizanlizumab à la dose de 2,5 mg/kg par voie IV à J1 et J15 puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 50 (maximum de 14 injections) (posologie hors AMM), - placebo par voie IV à J1 et J15 puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 50 (maximum de 14 injections). L'administration était réalisée en perfusion IV de 30 minutes. Les patients étaient surveillés pendant 1 heure suite à la perfusion.

	Les ajustements de dose n'étaient pas permis pendant l'étude. <u>Phase de suivi</u> : les patients recevaient la dernière injection du traitement à la semaine 50. Puis ils avaient une visite à la semaine 52 pour la visite de fin de phase de traitement et à la semaine 58 pour la visite de suivi de la tolérance. <u>Traitements concomitants</u> : Les traitements standards en lien avec la prise en charge de la drépanocytose étaient autorisés. Si les patients recevaient de l'hydroxycarbamide, ce médicament devait être administré depuis 6 mois et à dose stable depuis 3 mois avant J1. De plus, aucune modification de ce traitement n'était permise au cours de l'étude (instauration, arrêt ou modification de la dose), hors motif de tolérance. L'érythropoïétine était autorisée si celle-ci était administrée depuis 6 mois et à dose stable depuis 3 mois avant J1. Les patients ne devaient pas recevoir de traitements antithrombotiques, à l'exception de l'aspirine qui était autorisée.
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal était le taux annuel⁹ de crises vaso-occlusives liées à la drépanocytose (CVO) ; évalué sur la population ITT. Les CVO étaient évaluées par 3 hématologues indépendants, en aveugle du traitement administré. Elles étaient définies par un épisode aigu de douleur n'ayant aucune autre cause qu'un événement vaso-occlusif nécessitant une visite dans un centre médical et un traitement oral ou parentéral par opiacés/parentéral par AINS. Les syndromes thoraciques aigus, les séquestrations hépatiques ou spléniques, et les priapismes (nécessitant une visite dans un centre médical) étaient, par définition, considérés comme des CVO.
Critères de jugement secondaires	Le <u>critère de jugement secondaire clé</u> non hiérarchisé était : - Le nombre annuel de jours d'hospitalisation (toutes causes confondues). Les <u>autres critères de jugement secondaires</u> non hiérarchisés étaient : - Délai avant la première CVO par rapport à la randomisation, - Délai avant la seconde CVO par rapport à la randomisation, - Taux annuel de CVO non compliquées¹⁰ et de syndromes thoraciques aigus, - Evolution de la qualité de vie mesurée par le questionnaire <i>Brief Pain Inventory</i> (BPI)¹¹. - Nombre annuel de jours avec CVO, - Variation des paramètres de l'hémolyse (Hb totale, lactate déshydrogénase [LDH], nombre de réticulocytes, haptoglobine et bilirubine indirecte). - Evolution de la qualité de vie mesurée par le questionnaire SF-36¹²
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon reposait sur les hypothèses suivantes : - une réduction de 40% versus placebo du nombre annuel de CVO (en supposant un taux d'événement de 3,0/an $\pm$ 1,7 dans le groupe placebo) ; ET - une randomisation selon un ratio 1:1:1 dans les 3 groupes de traitement avec une stratification selon l'usage de l'hydroxycarbamide et le nombre de CVO au cours de l'année précédente (2-4 ou 5-10). Sur ces bases, l'inclusion de 50 patients par groupe de traitement était nécessaire pour que l'étude dispose d'une puissance de 90% afin de détecter une réduction de 40% du taux annuel de CVO vs placebo, en utilisant un test de la somme des rangs de Wilcoxon ($\alpha=0,05$). En supposant un taux d'arrêt prématuré d'étude de 15%, environ 174 patients devaient être randomisés au total.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse primaire sur le critère de jugement principal a été réalisée à l'aide d'un test de somme des rangs de Wilcoxon utilisant les critères de stratification de la randomisation comme strates. Les médianes, différences des médianes et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés par la méthode Hodges-Lehmann. Une hiérarchisation a été utilisée pour le critère de jugement principal afin de conserver l'alpha de 0,05 pour les tests sur les 2 posologies de crizanlizumab évaluées. Ainsi, la dose de 5,0 mg/kg a tout d'abord été testée pour la supériorité versus placebo. Si la supériorité était démontrée alors seulement l'analyse était menée pour la dose de 2,5 mg/kg vs placebo. Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour le critère de jugement principal, notamment avec modification de la population d'analyse (mITT, <i>per protocol</i>, exclusion des patients n'ayant pas complété les 6 premiers mois de traitement), utilisation d'autres méthodes statistiques (régression binomiale négative, régression utilisant un modèle proportionnel

⁹ Le taux annuel de CVO était calculé par la formule suivante : nombre total de CVO x 365 / (date de fin – date de randomisation +1). La date de fin correspondait à la date de la dernière dose + 14. Ce calcul permet la prise en compte des patients sortis de l'étude prématurément en extrapolant le taux de CVO de chaque patient sur un an.

¹⁰ La CVO non compliquée avait la même définition que la CVO mais excluait les syndromes thoraciques aigus, les séquestrations hépatiques ou spléniques, et les priapismes.

¹¹ Le BPI est un questionnaire standardisé complété par le patient, ayant pour objectif d'évaluer l'intensité de la douleur ainsi que l'impact de celle-ci sur son fonctionnement.

¹² Le SF-36 est un questionnaire de qualité de vie général, évaluant 8 domaines (fonctionnement physique, impact de la condition physique sur les activités quotidiennes, douleur, santé globale, vitalité, fonctionnement social, impact de la condition émotionnelle sur les activités quotidiennes et santé mentale).

aléatoire), utilisation des données des CRF sur le traitement par hydroxycarbamide et les antécédents de CVO.

Des analyses en sous-groupes ont également été réalisées selon le traitement concomitant par hydroxycarbamide, les antécédents de CVO, et le génotype de la drépanocytose (HbSS vs autres génotypes). Toutefois, cette étude n'était pas construite de façon à avoir la puissance nécessaire pour détecter des différences significatives entre les traitements dans les sous-groupes.

Nombre annuel de jours d'hospitalisation

Les analyses statistiques utilisées pour le critère de jugement secondaire clé étaient les mêmes que pour le critère de jugement principal (hiérarchie des posologies).

Délai avant la première ou seconde CVO par rapport à la randomisation

La différence entre les groupes était estimée en utilisant un test log-rank. De plus, une méthode de Kaplan-Meier était utilisée pour calculer la médiane avant événement et pour tracer une courbe de survie.

Ces critères ont également été analysés à l'aide d'une régression de Cox utilisant les critères de stratification de la randomisation comme covariables. Les HR et intervalles de confiance à 95% correspondants sont fournis.

Taux annuel de CVO non compliquées et de syndromes thoraciques aigus

Les analyses statistiques utilisées pour ce critère de jugement secondaire étaient les mêmes que pour le critère de jugement principal.

Evolution de la qualité de vie mesurée par le questionnaire BPI

Sur ce critère de jugement, la différence entre les groupes a été évaluée à l'aide d'un modèle à effet mixte en mesures répétées (MMRM). Les effets fixes du modèle sont la valeur à l'initiation, l'utilisation d'hydroxycarbamide, les antécédents de CVO, la fenêtre de visite, le traitement et l'interaction fenêtre de visite par traitement ; l'effet aléatoire est le patient. Les moyennes des moindres carrés et leurs intervalles de confiance à 95% sont fournis.

Critères de jugement exploratoires

Le critère du nombre annuel de jours avec CVO a été analysé de la même façon que le critère de jugement principal.

L'évaluation de la variation du score sur le questionnaire SF-36 utilisait un MMRM.

La variation des paramètres de l'hémolyse (Hb totale, lactate déshydrogénase [LDH], nombre de réticulocytes, haptoglobine et bilirubine indirecte) est calculée en valeur absolue.

Analyse des critères de jugement de tolérance :

Description du nombre et du pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI), des événements indésirables graves (EIG) (codage MedDRA version 16.1), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, des EI d'intérêt, un décès ainsi que des anomalies biologiques.

A noter que la fréquence des CVO était également évaluée en tant que critère de jugement de la tolérance.

Populations d'analyse :

La population d'évaluation de l'efficacité incluait l'ensemble des patients randomisés (Population en intention de traiter [ITT]). Ces patients étaient analysés selon le groupe de traitement dans lequel ils ont été randomisés. Cette population était utilisée pour toutes les analyses principales des critères d'efficacité.

Deux populations étaient utilisées pour les analyses de sensibilité des critères d'efficacité :

- Population *per protocol* incluant l'ensemble des patients de la population ITT ayant reçu au moins 12 des 14 administrations prévues au protocole, ayant complété une visite au moins 14 jours après l'administration de la dernière dose de traitement, et n'ayant rapporté aucune déviation majeure au protocole,
- Population ITT modifiée (mITT) incluant tous les patients de la population ITT ayant reçu au moins 1 dose de traitement.

La population d'évaluation de la tolérance était composée de l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les patients étaient évalués selon le traitement effectivement reçu.

Principaux amendements au protocole :

- Amendement 2 du 7 avril 2014 ; principaux changements :
 - o Modification de l'âge minimum d'inclusion des patients passé de 16 à 18 ans (sur demande de la FDA en attente de données de tolérance en population adulte),
 - o Modification de la date de la dernière visite de suivi de 56 à 58 semaines,

- Retrait des décès dans la définition des CVO.
- Amendement 3 du 26 septembre 2014 ; principal changement :
 - Nouvelle modification de l'âge minimum d'inclusion des patients pour repasser à 16 ans au lieu de 18 ans (après soumission à la FDA des données de tolérance obtenues chez l'adulte),
 - Utilisation d'un test stratifié pour l'analyse de critère de jugement principal.
- Amendement 4 du 21 avril 2016 ; principal changement :
Le critère de jugement « nombre annuel de jours d'hospitalisation » devient un critère secondaire clé.

Résultats :

Seuls les résultats du groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg qui correspond à la posologie validée par l'AMM pour ADAKVEO (crizanlizumab) sont présentés.

Effectifs

Un total de 198 patients a été inclus et randomisé :

- 67 patients dans le groupe crizanlizumab à la dose de 5,0 mg/kg,
- 66 patients dans le groupe crizanlizumab à la dose de 2,5 mg/kg (posologie hors AMM),
- 65 patients dans le groupe placebo.

La population d'analyse d'efficacité (ITT) incluait l'ensemble des patients randomisés. Six patients n'ont jamais reçu le traitement (1 dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg, 2 dans le groupe crizanlizumab 2,5 mg/kg et 3 dans le groupe placebo) et ont été exclus de la population d'analyse de tolérance.

Tableau 1 : Etude SUSTAIN – Populations d'analyse

SUSTAIN	Crizanlizumab 5,0 mg/kg	Crizanlizumab 2,5 mg/kg	Placebo	Total
Population ITT	67	66	65	198
Population de tolérance	66	64	62	192
Population mITT	66	64	62	192
Population per protocole	40	44	41	125

Environ deux tiers des patients ont complété l'étude (65,2%), cette proportion était similaire dans les 3 groupes de traitement. Une proportion de 34,8% des patients a arrêté prématurément l'étude, avec comme principales raisons d'arrêt prématuré d'étude : le retrait de consentement (9,6%) et perte de vue (7,1%). La répartition des motifs d'arrêts d'étude était homogène entre les groupes de traitement à l'exception de la raison « Autre ».

Tableau 2 : Etude SUSTAIN – Disposition des patients

SUSTAIN	Crizanlizumab 5,0 mg/kg	Crizanlizumab 2,5 mg/kg	Placebo	Total
Patients randomisés	67	66	65	198
Patients ayant complété l'étude	43 (64,2)	45 (68,2)	41 (63,1)	129 (65,2)
Patients ayant reçu ≥12 des 14 doses prévues	42 (62,7)	46 (69,7)	41 (63,1)	129 (65,2)
Patients ayant arrêté prématurément l'étude	24 (35,8)	21 (31,8)	24 (36,9)	69 (34,8)
Motif principal d'arrêt du traitement :				
Retrait de consentement	7 (10,4)	6 (9,1)	6 (9,2)	19 (9,6)
Perdu de vue	4 (6,0)	4 (6,1)	6 (9,2)	14 (7,1)
Décision du médecin	2 (3,0)	2 (3,0)	2 (3,1)	6 (3,0)
Evénement indésirable	1 (1,5)	1 (1,5)	3 (4,6)	5 (2,5)
Non observance du protocole de l'étude	1 (1,5)	3 (4,5)	1 (1,5)	5 (2,5)
Décès	2 (3,0)	1 (1,5)	2 (3,1)	5 (2,5)
Efficacité insuffisante	0	1 (1,5)	0	1 (0,5)
Autre*	7 (10,4)	3 (4,5)	4 (6,2)	14 (7,1)

* La catégorie « autre » inclut différentes raisons dont la plus fréquente est la grossesse (2 patientes dans le bras 5mg/kg et 1 patiente dans chacun des bras 2,5mg/kg et placebo)

Au total 73 patients (36,9%) ont rapporté au moins une déviation majeure au protocole, dont notamment :

- patients n'ayant pas reçu ≥ 12 des 14 doses prévues : 25 patients (37,3%) dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg, 20 patients (30,3%) dans le groupe crizanlizumab 2,5 mg/kg et 24 patients (36,9%) dans le groupe placebo,
- patients n'ayant pas complété une visite au moins 14 jours après l'arrêt du traitement : respectivement 10 patients (14,9%), 11 patients (16,7%) et 12 patients (18,5%),
- patients ayant eu moins de 2 ou plus de 10 CVO au cours de l'année précédant l'inclusion : respectivement 3 patients (4,5%), 1 patient (1,5%) et 2 patients (3,1%).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient âgés en médiane de 28,0 ans (Min-Max : 16-63 ans). Il s'agissait majoritairement de femmes (55,1%), de type africain ou afro-américain (91,9%).

Le génotype de la drépanocytose était SS pour 71,2% des patients et SC pour 16,2%.

Concernant les facteurs de stratification de la randomisation :

- **62,1% des patients recevaient l'hydroxycarbamide à l'inclusion,**
- 62,6% des patients avaient rapporté entre 2 et 4 CVO au cours de l'année précédant l'inclusion et 37,4% entre 5 et 10 CVO.

Concernant les antécédents médicaux d'intérêt, 17,7% des patients avaient rapporté un syndrome thoracique aigu, 42,4% avaient subi une cholécystectomie et 11,1% une splénectomie.

Tableau 3 : Etude SUSTAIN - Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (Population ITT)

SUSTAIN	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N=67	Crizanlizumab 2,5 mg/kg N=66	Placebo N=65	Total N=198
Age, ans				
Moyenne (ET)	30,9 (10,9)	30,1 (9,8)	29,3 (10,4)	30,1 (10,3)
Médiane (Min-Max)	29,0 (16-63)	29,0 (17-57)	26,0 (16-56)	28,0 (16-63)
Sexe, n (% patients)				
Masculin	32 (47,8)	30 (45,5)	27 (41,5)	89 (44,9)
Féminin	35 (52,2)	36 (54,5)	38 (58,5)	109 (55,1)
Type, n (% patients)				
Caucasien	4 (6,0)	2 (3,0)	3 (4,6)	9 (4,5)
Asiatique	0	0	0	0
Africain ou Afro-Américain	60 (89,6)	62 (93,9)	60 (92,3)	182 (91,9)
Autre	3 (4,5)	2 (3,0)	2 (3,1)	7 (3,5)
Poids, kg				
Moyenne (ET)	69,5 (17,1)	70,7 (15,8)	68,0 (13,7)	69,4 (15,5)
IMC, kg/m²				
Moyenne (ET)	24,3 (5,4)	24,9 (5,8)	23,8 (4,8)	24,3 (5,4)
Génotype de la drépanocytose, n (% patients)				
HbSS	47 (70,1)	47 (71,2)	47 (72,3)	141 (71,2)
HbSC	9 (13,4)	15 (22,7)	8 (12,3)	32 (16,2)
HbS β^0	3 (4,5)	2 (3,0)	7 (10,8)	12 (6,1)
HbS β^+	7 (10,4)	2 (3,0)	1 (1,5)	10 (5,1)
Autre	1 (1,5)	0	2 (3,1)	3 (1,5)
Administration concomitante d'hydroxycarbamide, n (% patients)				
Oui	42 (62,7)	41 (62,1)	40 (61,5)	123 (62,1)
Antécédents de CVO au cours des 12 mois précédant l'inclusion, n (% patients)				
2-4 CVO	42 (62,7)	41 (62,1)	41 (63,1)	124 (62,6)
5-10 CVO	25 (37,3)	25 (37,9)	24 (36,9)	74 (37,4)
Rapports entre utilisation d'hydroxycarbamide et antécédents de CVO, n (% patients)				
HC et 2-4 CVO	25 (37,3)	24 (36,4)	24 (36,9)	73 (36,9)
HC et 5-10 CVO	17 (25,4)	17 (25,8)	16 (24,6)	50 (25,3)
Non HC et 2-4 CVO	17 (25,4)	17 (25,8)	17 (26,2)	51 (25,8)
Non HC et 5-10 CVO	8 (11,9)	8 (12,1)	8 (12,3)	24 (12,1)

SUSTAIN	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N=67	Crizanlizumab 2,5 mg/kg N=66	Placebo N=65	Total N=198
Antécédents médicaux d'intérêt, n (% patients)				
Crise douloureuse	67 (100)	65 (98,5)*	65 (100)	197 (99,5)
Cholécystectomie	28 (41,8)	22 (33,3)	34 (52,3)	84 (42,4)
Ostéonécrose	16 (23,9)	20 (30,3)	17 (26,2)	53 (26,8)
Affections cardiaques	10 (14,9)	15 (22,7)	22 (33,8)	47 (23,7)
Affections rénales et urinaires	10 (14,9)	14 (21,2)	14 (21,5)	38 (19,2)
Syndrome thoracique aigu	8 (11,9)	13 (19,7)	14 (21,5)	35 (17,7)
Asthme	10 (14,9)	9 (13,6)	8 (12,3)	27 (13,6)
Splénectomie	10 (14,9)	5 (7,6)	7 (10,8)	22 (11,1)
Anémie drépanocytaire avec crises	5 (7,5)	7 (10,6)	8 (12,3)	20 (10,1)
Pneumonie	7 (10,4)	5 (7,6)	7 (10,8)	19 (9,6)
Arthralgie	3 (4,5)	5 (7,6)	7 (10,8)	15 (7,6)
Infection urinaire	5 (7,5)	2 (3,0)	8 (12,3)	15 (7,6)
Hypertension pulmonaire	3 (4,5)	5 (7,6)	7 (10,8)	15 (7,6)
Priapisme	3 (4,5)	8 (12,1)	2 (3,1)	13 (6,6)
Surcharge martiale	3 (4,5)	2 (3,0)	7 (10,8)	12 (6,1)

HC : Hydroxycarbamide

* Un patient n'avait pas d'antécédent de CVO selon la définition du protocole mais avait rapporté 4 épisodes de priapisme qui n'avaient pas conduit à une visite dans un établissement médical ou à l'instauration d'un traitement antalgique.

► Critères de jugement principal : taux annuel de crises vaso-occlusives liées à la drépanocytose (CVO) ; Population ITT

Dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg, le taux annuel médian de CVO a été plus faible de 1,35 crises par an soit une réduction du taux annuel de crises de 45,3% versus placebo (différence des médianes selon la méthode de Hodges-Lehmann de -1,01, IC95% [-2,00 ; 0,00]), p=0,010) (Tableau 4).

Tableau 4 : Etude SUSTAIN – Taux annuel de CVO (Population ITT)

Groupe de traitement	Taux annuel de CVO		DM [IC95%] vs placebo	P _{nominal}
	Médiane standard (Min-Max)	Médiane de Hodges-Lehmann		
Crizanlizumab 5,0 mg/kg (N=67)	1,63 (0,0-24,3)	2,00	-1,01 [-2,00 ; 0,00]	0,010
Placebo (N=65)	2,98 (0,0-24,3)	3,49	-	-

DM = Différence des médianes, calculée selon la méthode de Hodges-Lehmann, entre les groupes crizanlizumab vs placebo

Des analyses de sensibilité réalisées en fonction de divers paramètres ont conforté l'analyse principale, dont notamment une régression binomiale négative sur les évaluations des investigateurs, avec une méthode conservatrice pour gérer les données manquantes en raison de l'arrêt précoce du traitement sur la base des résultats dans le groupe placebo (RR = 0,74, IC95% [0,52 ; 1,06]).

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en fonction des critères de stratification (prise ou non d'hydroxycarbamide et sévérité des crises). Toutefois, ces analyses effectuées sans prise en compte de la consommation du risque alfa sont purement exploratoires et leurs résultats ne sont pas présentés.

► Résultats sur le critère de jugement secondaire clé non hiérarchisé : nombre annuel de jours d'hospitalisation ; Population ITT, analyse exploratoire

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de nombre annuel médian de jours d'hospitalisation entre le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg (4,00 jours) et le groupe placebo (6,87 jours).

Tableau 5 : Etude SUSTAIN – Nombre annuel de jours d'hospitalisation (Population ITT)

Groupe de traitement	Nombre annuel de jours d'hospitalisation		DM [IC ₉₅] vs placebo	P _{nominal}
	Médiane standard j (Min-Max)	Médiane de Hodges-Lehmann, j		
Crizanlizumab 5,0 mg/kg (N=67)	4,00 (0,0-130,7)	12,48	0,00 [-4,36 ; 0,00]	NS
Placebo (N=65)	6,87 (0,0-307,4)	13,00	-	-

DM = Différence des médianes, calculée selon la méthode de Hodges-Lehmann, entre les groupes crizanlizumab vs placebo

► Résultats sur les autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés exploratoires

► Délai avant la première et seconde CVO ; population ITT

Il a été suggéré que le délai avant la première et la seconde CVO était allongé avec le crizanlizumab à la posologie de 5,0 mg/kg par rapport au placebo (première CVO : médiane de 4,07 mois vs 1,38 mois et seconde CVO : médiane de 10,32 mois vs 5,09 mois).

Tableau 6 : Etude SUSTAIN – Délai avant la première et la seconde CVO par rapport à la randomisation (Population ITT)

Groupe de traitement	N patient avec ≥1 CVO (%)	Délai médian avant événement, mois (Q1-Q3)
Première CVO		
Crizanlizumab 5,0 mg/kg (N=67)	43 (64,2)	4,07 (1,31-NE)
Placebo (N=65)	54 (83,1)	1,38 (0,39-4,90)

Groupe de traitement	N patient avec ≥2 CVO (%)	Délai médian avant événement, mois (Q1-Q3)
Seconde CVO		
Crizanlizumab 5,0 mg/kg (N=67)	30 (44,8)	10,32 (4,47-NE)
Placebo (N=65)	38 (58,5)	5,09 (2,96-11,01)

La proportion de patients ayant terminé l'étude sans CVO était plus élevée dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg que dans le groupe placebo (22% versus 8%).

► Taux annuel de CVO non compliquées ; population ITT

Il a été suggéré que le taux annuel de CVO non compliquées était plus faible dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg que dans le groupe placebo (différence des médianes entre les groupes selon la méthode de Hodges-Lehmann = -1,00, IC₉₅[-1,98 ; 0,00] (Tableau 7).

Tableau 7 : Etude SUSTAIN – Taux annuel de CVO non compliquées (Population ITT)

Groupe de traitement	Taux annuel de CVO non compliquée		DM [IC ₉₅] vs placebo
	Médiane standard (Min-Max)	Médiane de Hodges-Lehmann	
Crizanlizumab 5,0 mg/kg (N=67)	1,08 (0,0-24,3)	1,97	-1,00 [-1,98 ; 0,00]
Placebo (N=65)	2,91 (0,0-19,2)	3,00	-

DM = Différence des médianes, calculées selon la méthode de Hodges-Lehmann, entre les groupes crizanlizumab vs placebo

► Taux annuel de syndromes thoraciques aigus ; population ITT

En valeur absolue le nombre de patients avec au moins un STA et le nombre de STA étaient similaires entre les groupes de traitement :

- crizanlizumab 5,0 mg/kg : 14 patients (21,2%) ayant rapporté un total de 18 STA,
- placebo : 13 patients (21,0%) ayant rapporté un total de 15 STA.

Le faible nombre d'événements rapportés concernant le taux annuel de syndromes thoraciques aigus, dans les différents groupes de traitement n'a pas permis de réaliser une analyse pertinente (la médiane de survenue des STA a été de 0 dans les 3 groupes).

► Résultats sur les critères de jugement exploratoires d'intérêt

Le nombre annuel médian de jours avec CVO était numériquement plus faible dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg que dans le groupe placebo (9,79 jours vs 13,92 jours).

Il n'a été observé aucune modification notable des paramètres de l'hémolyse au cours de l'étude dans les groupes de traitement, et aucune différence notable entre les groupes sur ces mêmes critères (Tableau 8).

Tableau 8 : Etude SUSTAIN – Variation des paramètres de l'hémolyse (Population ITT)

SUSTAIN	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N=67	Placebo N=65	Comparaison entre les groupes
Hémoglobine totale ; g/L			
Moyenne à l'inclusion (ET)	90,8 (17,6)	90,3 (15,3)	-
Variation par rapport à l'inclusion, LSM (ES) :			
à la semaine 26	+0,8 (1,2)	+1,2 (1,2)	-0,4 (1,7)
à la semaine 52	+0,8 (1,3)	-0,7 (1,3)	+1,5 (1,8)
Lactico-déshydrogénase ; U/L			
Moyenne à l'inclusion (ET)	396,2 (171,9)	410,3 (216,8)	-
Variation par rapport à l'inclusion, LSM (ES) :			
à la semaine 26	-17,8 (19,3)	-21,8 (19,8)	+4,0 (27,2)
à la semaine 52	-25,4 (21,9)	-33,5 (22,2)	+8,2 (30,9)
Nombre de reticulocytes ; 10⁹/L			
Moyenne à l'inclusion (ET)	209,2 (108,4)	201,1 (89,8)	-
Variation par rapport à l'inclusion, LSM (ES) :			
à la semaine 26	+4,7 (9,5)	+5,0 (9,7)	-0,3 (13,4)
à la semaine 52	-7,1 (11,9)	+2,7 (12,0)	-9,8 (16,7)
Haptoglobine ; pg/mL			
Moyenne à l'inclusion (ET)	0,27 (0,21)	0,22 (0,08)	-
Variation par rapport à l'inclusion, LSM (ES) :			
à la semaine 26	+0,03 (0,03)	+0,02 (0,03)	+0,01 (0,04)
à la semaine 52	+0,04 (0,03)	+0,01 (0,03)	+0,03 (0,04)
Bilirubine indirecte ; µmol/L			
Moyenne à l'inclusion (ET)	32,8 (37,1)	39,6 (41,1)	-
Variation par rapport à l'inclusion, LSM (ES) :			
à la semaine 26	+0,5 (1,9)	-4,4 (1,9)	+4,8 (2,6)
à la semaine 52	-2,3 (2,4)	+0,7 (2,4)	-3,0 (3,4)

LSM = Moyenne des moindres carrés ; ET = Ecart Type ; ES = Erreur Standard

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée de manière exploratoire dans l'étude SUSTAIN à l'aide des questionnaires BPI (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) et SF-36 (critère de jugement exploratoire), qui sont des échelles validées mais non spécifiques de la maladie.

Les résultats sur le score BPI étaient difficilement interprétables car la proportion de patients ayant complété le questionnaire était faible (environ deux tiers des patients à l'inclusion, la moitié entre la semaine 2 et la semaine 38 et un tiers à la semaine 52).

Le taux de remplissage du questionnaire SF-36 était élevé (>80%) jusqu'à la semaine 26 puis diminuait progressivement pour atteindre environ 50% à la semaine 52.

Compte tenu de la méthodologie utilisée, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces données.

L'étude de phase III STAND en cours prévoit le recueil de données de qualité de vie en tant que critère exploratoire.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude de phase II versus placebo

La population de la tolérance est composée de l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les événements indésirables (EI) pris en compte sont tous les EI survenus après l'administration de la 1^{ère} dose de traitement et jusqu'à la 58^{ème} semaine du suivi. Les données de tolérance seront présentées de façon complète pour les 2 posologies de crizanlizumab, notamment la dose de crizanlizumab 2,5 mg/kg (hors AMM).

L'exposition moyenne au cours de l'étude était de 293,8 jours pour le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg, 311,4 jours pour le groupe crizanlizumab 2,5 mg/kg et 293,3 jours pour le groupe placebo. Le nombre médian de doses reçues dans ces groupes était respectivement de 13,0, 13,0 et 13,5. Respectivement 63,6%, 71,9% et 66,1% des patients ont reçu ≥12 doses de traitement.

Tableau 9 : Etude SUSTAIN - Exposition au traitement

SUSTAIN	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N=66	Crizanlizumab 2,5 mg/kg ¹³ N=64	Placebo N=62	Total N=192
Exposition moyenne en jours (ET)	293,8 (119,0)	311,4 (102,3)	293,3 (124,2)	299,5 (115,2)
Nombre réel de doses reçues				
Moyenne (ET)	10,9 (4,2)	11,6 (3,7)	11,0 (4,4)	11,2 (4,1)
Médiane (Min-Max)	13,0 (1-14)	13,0 (1-14)	13,5 (1-14)	13,0 (1-14)
Proportion de patients ayant reçu :				
<12 doses	24 (36,4)	18 (28,1)	21 (33,9)	63 (32,8)
≥12 doses	42 (63,6)	46 (71,9)	41 (66,1)	129 (67,2)

ET = Ecart Type

Données de tolérance générale de l'étude SUSTAIN

La fréquence des EI était similaire entre les groupes crizanlizumab (86,4% et 87,5% pour les posologies de 5,0 mg/kg et de 2,5 mg/kg respectivement) et placebo (88,7%). Ceux-ci étaient majoritairement de sévérité faible à modérée avec respectivement 18,2%, 21,9% et 19,4% des patients ayant rapporté un EI sévère, sans différence d'incidence entre les groupes.

Les EI jugés liés au traitement étaient plus fréquents dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg (40,9%) que dans le groupe crizanlizumab 2,5 mg/kg (32,8%), et plus fréquents dans ces 2 groupes que dans le groupe placebo (24,2%).

Les EIG étaient plus fréquents dans le groupe crizanlizumab 2,5 mg/kg (32,8%) que dans les groupes crizanlizumab 5,0 mg/kg (25,8%) et placebo (27,4%). Ces EIG étaient peu fréquemment liés au traitement avec 9,1% et 7,8% des patients concernés respectivement dans les groupes crizanlizumab 5,0 mg/kg et 2,5 mg/kg, et une proportion plus faible (3,2%) dans le groupe placebo.

Un total de 5 patients sont décédés au cours du suivi, 3 dans les groupes crizanlizumab et 2 dans le groupe placebo. Aucun de ces décès n'a été jugé lié au traitement.

¹³ Posologie hors AMM

Tableau 10 : Etude SUSTAIN - Résumé des résultats de tolérance générale.

SUSTAIN	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N=66	Crizanlizumab 2,5 mg/kg N=64	Placebo N=62
Proportion de patients ayant rapporté, n (%)			
Au moins 1 EI	57 (86,4)	56 (87,5)	55 (88,7)
Au moins un EI sévère	12 (18,2)	14 (21,9)	12 (19,4)
Au moins 1 EI jugé lié au traitement	27 (40,9)	21 (32,8)	15 (24,2)
Au moins 1 EIG	17 (25,8)	21 (32,8)	17 (27,4)
Au moins 1 EIG jugé lié au traitement	6 (9,1)	5 (7,8)	2 (3,2)
Au moins 1 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	2 (3,0)	1 (1,6)	3 (4,8)
Décès	2 (3,0)	1 (1,6)	2 (3,2)
Décès jugé lié au traitement	0	0	0

Les EI les plus fréquents (>10% des patients d'un groupe) étaient les nausées, diarrhées, vomissements, douleurs thoraciques, fièvres, infections respiratoires hautes, infections urinaires, arthralgies, douleurs dorsales, douleurs musculo-squelettiques, douleurs des extrémités, céphalées, toux et prurit (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Certains événements étaient plus fréquents (différence entre les groupes >5%) avec le crizanlizumab (toutes posologies confondues) qu'avec le placebo, à savoir :

- des EI gastro-intestinaux : les nausées (17,7% vs 11,3%), les diarrhées (9,2% vs 3,2%)
- des EI musculo-squelettiques : les douleurs dorsales (17,7% vs 11,3%), les arthralgies (16,2% vs 8,1%), les myalgies (5,4% vs 0%).

A l'inverse les douleurs (3,8% vs 9,7%) et les hypokaliémies (2,3% vs 8,1%) étaient plus fréquentes dans le groupe placebo.

Aucun EI n'était plus fréquent dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg par rapport au groupe 2,5 mg/kg, à l'exception des douleurs musculo-squelettiques (12,1% et 6,3%).

La très grande majorité des EI était d'intensité faible à modérée et similaire dans tous les groupes de traitement, avec au total 20,0% des patients traités par crizanlizumab (toutes posologies) ayant rapporté un EI sévère versus 19,4% dans le groupe placebo. Le Système Organe Classe (SOC) le plus souvent concerné était celui des infections et infestations avec 6,2% ayant eu au moins 1 EI sévère de ce SOC dans les groupes crizanlizumab (2 cas d'infection dentaire et d'endocardite [1,5%] et 1 cas respectivement d'appendicite, d'ostéomyélite, de pneumonie atypique, de pneumonie, de sepsis et d'infection urinaire [0,8%] ; un patient pouvait avoir plusieurs EI sévères infectieux) , et 4,8% dans le groupe placebo (1 cas respectivement de sepsis bactérienne, de sepsis et de colite à *Clostridium difficile* [1,6%]). Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement.

Les EI jugés liés au traitement les plus fréquents (>5% des patients d'un groupe) étaient les nausées, diarrhées et céphalées. Tous ces EI étaient plus fréquents dans les groupes crizanlizumab que dans le groupe placebo (Tableau 11).

La différence entre les groupes crizanlizumab (toutes posologies) et placebo sur la fréquence des EI jugés liés au traitement était essentiellement sous les SOC affections gastro-intestinales (10,0% vs 1,6%), affections musculo-squelettiques et systémiques (8,5% vs 0%), et affections neurologiques (9,2% vs 3,2%).

Tableau 11 : Etude SUSTAIN – Evénements indésirables jugés liés au traitement les plus fréquents.

SUSTAIN	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N=66	Crizanlizumab 2,5 mg/kg N=64	Tout crizanlizumab N=130	Placebo N=62
Proportions de patients ayant rapporté, n (%)				
Au moins 1 EI jugé lié au traitement ; Les plus fréquents (>5% des patients d'un groupe) :	27 (40,9)	21 (32,8)	48 (36,9)	15 (24,2)
Nausée	4 (6,1)	4 (6,3)	8 (6,2)	1 (1,6)
Céphalée	2 (3,0)	4 (6,3)	6 (4,6)	1 (1,6)
Diarrhée	4 (6,1)	1 (1,6)	5 (3,8)	0

Des EI graves (EIG) ont été rapportés chez 29,2% des patients traités par crizanlizumab (toutes posologies ; 25,8% pour le groupe 5,0 mg/kg et 32,8% pour le groupe 2,5 mg/kg) versus 27,4% de ceux du groupe placebo.

Les seuls EIG ayant été rapportés chez ≥ 2 patients étaient les anémies drépanocytaires avec crises ([0,8%] avec crizanlizumab vs [3,2%] avec le placebo), les fièvres (2 [1,5%] vs 1 [1,6%]), la grippe (3 [2,3%] vs 0), la pneumonie (5 [3,8%] vs 3 [4,8%]) et l'infection urinaire (2 [1,5%] vs 3 [4,8%]). Aucun type d'EIG n'avait une fréquence $>5\%$ dans un des groupes de traitement.

Le SOC des infections et infestations était celui dans lequel la plupart des EIG avaient été rapportés (14,6% vs 16,1%), sans aucune différence en termes de fréquence entre les groupes crizanlizumab et placebo respectivement.

La plupart des EIG n'était pas jugée liée au traitement avec 8,5% traités par crizanlizumab et 3,2% du groupe placebo ayant rapporté un EIG jugé lié au traitement. Chez les patients traités par crizanlizumab aucun type d'EIG jugé lié au traitement n'a été rapporté chez plus d'un patient. Il s'agissait :

- chez les patients du groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg : d'un cas de cellulite, de bradycardie, de thrombose veineuse profonde, d'infection respiratoire basse/pneumonie/pneumonie atypique, d'infection dentaire/fièvre et de fièvre/hypotension,
- chez les patients du groupe crizanlizumab 2,5 mg/kg : d'un cas de réaction liée à la perfusion, d'ostéonécrose, d'hémorragie intracrânienne, de douleur thoracique et dorsale non cardiaque, et un patient a rapporté 4 EIG liés au traitement : cholangite, calcul biliaire, ostéomyélite et hémolyse réactionnelle à la transfusion.

Tableau 12 : Etude SUSTAIN – Evénements indésirables graves les plus fréquents.

SUSTAIN	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N=66	Crizanlizumab 2,5 mg/kg N=64	Tout crizanlizumab N=130	Placebo N=62
Proportions de patients ayant rapporté, n (%)				
Au moins 1 EIG ; Les plus fréquents (≥ 2 patients d'un groupe) :	17 (25,8)	21 (32,8)	38 (29,2)	17 (27,4)
<i>Pneumonie</i>	3 (4,5)	2 (3,1)	5 (3,8)	3 (4,8)
<i>Grippe</i>	0	3 (4,7)	3 (2,3)	0
<i>Infection urinaire</i>	1 (1,5)	1 (1,6)	2 (1,5)	3 (4,8)
<i>Fièvre</i>	2 (3,0)	0	2 (1,5)	1 (1,6)
<i>Anémie drépanocytaire avec crises</i>	1 (1,5)	0	1 (0,8)	2 (3,2)
Au moins 1 EIG jugé lié au traitement	6 (9,1)	5 (7,8)	11 (8,5)	2 (3,2)
<i>Cellulite</i>	1 (1,5)	0	1 (0,8)	0
<i>Bradycardie</i>	1 (1,5)	0	1 (0,8)	0
<i>Thrombose veineuse profonde</i>	1 (1,5)	0	1 (0,8)	0
<i>Infection respiratoire basse</i>	1 (1,5)	0	1 (0,8)	0
<i>Pneumonie</i>	1 (1,5)	0	1 (0,8)	0
<i>Pneumonie atypique</i>	1 (1,5)	0	1 (0,8)	0
<i>Infection dentaire</i>	1 (1,5)	0	1 (0,8)	0
<i>Hypotension</i>	1 (1,5)	0	1 (0,8)	0
<i>Réaction liée à la perfusion</i>	0	1 (1,6)	1 (0,8)	0
<i>Ostéonécrose</i>	0	1 (1,6)	1 (0,8)	0
<i>Hémorragie intracrânienne</i>	0	1 (1,6)	1 (0,8)	0
<i>Douleur thoracique et dorsale non cardiaque</i>	0	1 (1,6)	1 (0,8)	0
<i>Cholangite</i>	0	1 (1,6)	1 (0,8)	0
<i>Calcul biliaire</i>	0	1 (1,6)	1 (0,8)	0
<i>Ostéomyélite</i>	0	1 (1,6)	1 (0,8)	0
<i>Hémolyse réactionnelle</i>	0	1 (1,6)	1 (0,8)	0
<i>Anémie drépanocytaire avec crises</i>	0	0	0	1 (1,6)
<i>Diminution du nombre de neutrophiles</i>	0	0	0	1 (1,6)

La fréquence des EI conduisant à l'arrêt du traitement était faible et <5% dans tous les groupes de traitement (3 patients [2,3%] traités par crizanlizumab vs 3 patients [4,8%] recevant le placebo). Les EI ayant entraîné un arrêt de traitement dans les groupes crizanlizumab étaient une bradycardie, une anémie drépanocytaire avec crises et une hémorragie intracrânienne. Pour le groupe placebo, les EI ayant entraîné un arrêt de traitement étaient une leucocytose, une bradycardie, une anémie drépanocytaire avec crises et une hémorragie intracrânienne. Aucun type d'EI n'a conduit à l'arrêt du traitement chez plus d'un patient.

Au total 5 patients sont **décédés** au cours du suivi :

- 2 patients du groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg : 1 cas d'anémie drépanocytaire avec crise et 1 cas d'endocardite/sepsis,
- 1 patient du groupe crizanlizumab 2,5 mg/kg : 1 cas de syndrome thoracique aigu avec pneumopathie d'inhalation, insuffisance respiratoire et angiopathie,
- 2 patients du groupe placebo : 1 patient avec insuffisance ventriculaire droite et 1 cas d'anémie drépanocytaire avec crise, thrombose veineuse des membres, sepsis, coma et accident vasculaire cérébral ischémique.

Aucun des EI ayant entraîné le décès n'a été jugé lié au traitement par l'investigateur.

Trois EIG ont mis en jeu le pronostic vital du patient mais n'ont pas conduit au décès, il s'agissait d'1 cas de sepsis dans le groupe placebo, d'1 cas d'anémie et 1 cas d'hémorragie intracrânienne dans le groupe crizanlizumab 2,5 mg/kg.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR version 1.3 du 3/08/2020 d'ADAKVEO (crizanlizumab) figure dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réactions liées à la perfusion
	- Effets sur l'hémostase (hémorragie)
Risques importants potentiels	- Conséquences cliniques en lien avec l'immunogénicité
	- Infections
Informations manquantes	- Tolérance à long terme
	- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante

7.3.3 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥10 % des patients) dans le groupe ADAKVEO 5 mg/kg étaient arthralgie, nausées, douleurs dorsales, pyrexie et douleurs abdominales. Des cas sévères de pyrexie et d'arthralgie ont été observés (chacun 0,9 %). »

07.4 Données d'utilisation

Le crizanlizumab figure dans le référentiel des ATU nominatives depuis le 19 septembre 2019, dans le syndrome drépanocytaire majeur, associé à des crises vaso-occlusives répétées (entre 2 et 10 CVO au cours des 12 derniers mois) ; chez les patients âgés de 16 ans et plus.

Entre le 19 juin 2019 et le 11 octobre 2020, 26 ATU nominatives ont été octroyées par l'ANSM, deux prescripteurs n'ayant pas donné suite, 24 patients ont donc été traités. L'âge moyen des patients était de 30 ans (de 16 à 49 ans).

Le traitement a été interrompu chez 5 patients, l'un après la première perfusion, en raison de problèmes importants d'accès veineux, 3 patients ont arrêté le traitement pour événements indésirables, 1 patiente pour un désir de grossesse.

Quatre observations de pharmacovigilance ont été déclarées, aucun décès n'a été enregistré :

- Un patient de 42 ans a été hospitalisé pour une fièvre persistante, une asthénie et des douleurs osseuses diffuses survenues 14 jours après la 6^{ème} et dernière injection du crizanlizumab. Le traitement a été interrompu.

- Une patiente de 49 ans qui a rapporté un tableau de fatigue et malaise suite à la deuxième injection de crizanlizumab. Le traitement a été interrompu.
- 2 patients de 18 et 41 ans ont rapporté une infection sur cathéter à distance de l'administration du crizanlizumab, le traitement a été interrompu pour le premier patient, poursuivi pour le deuxième patient.

Une ATU de cohorte a été octroyée en date du 28 août 2020, et a débuté le 12 octobre 2020, dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus, ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée. Il peut être administré en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat.

Trois nouveaux patients ont été inclus dans cette ATU, ainsi que 10 patients de l'ATU nominative lors du renouvellement.

07.5 Résumé & discussion

► Efficacité (dont qualité de vie)

La demande d'inscription d'ADAKVEO (crizanlizumab) repose sur une étude clinique de phase II, SUSTAIN^{7,8}, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo qui a évalué l'efficacité et la tolérance du crizanlizumab aux posologies de 5 mg/kg et 2,5 mg/kg (posologie hors AMM).

Cette étude comportait une phase en double-aveugle de 50 semaines puis une phase de suivi de 8 semaines. Le critère de jugement principal était le taux annuel de crises vaso-occlusives liées à la drépanocytose (CVO)¹⁴ ; évalué sur la population ITT.

Un total de 198 patients a été inclus et randomisé entre les groupes :

- 67 patients dans le groupe crizanlizumab à la posologie de 5,0 mg/kg,
- 66 patients dans le groupe crizanlizumab à la posologie de 2,5 mg/kg (posologie hors AMM),
- 65 patients dans le groupe placebo.

La population d'analyse d'efficacité (ITT) incluait l'ensemble des patients randomisés. Au total 73 patients (36,9%) ont rapporté au moins une déviation majeure au protocole. Environ deux tiers des patients ont complété l'étude (65,2%), cette proportion était similaire dans les 3 groupes de traitement.

Les patients étaient âgés en médiane de 28,0 ans (Min-Max : 16-63 ans). Il s'agissait majoritairement de femmes (55,1%), de type africain ou afro-américain (91,9%). Le génotype de la drépanocytose était SS pour 71,2% des patients et SC pour 16,2%.

Une majorité des patients (62,1%) recevaient l'hydroxycarbamide à l'inclusion et une majorité (62,6%) des patients avaient rapporté entre 2 et 4 CVO au cours de l'année précédant l'inclusion ; 37,4% entre 5 et 10 CVO. Un taux de 17,7% des patients avaient rapporté un syndrome thoracique aigu, 42,4% avaient subi une cholécystectomie et 11,1% une splénectomie.

Le résultat sur le critère de jugement principal a montré un taux annuel médian de CVO plus faible dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg avec 1,63 (0,0-24,3) que dans le groupe placebo avec 2,98 (0,0-24,3), soit une réduction de 1,35 crises par an avec le crizanlizumab (différence des médianes selon la méthode de Hodges-Lehmann de -1,01, IC₉₅ [-2,00 ; 0,00]), p=0,010).

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère de jugement secondaire non hiérarchisé, à savoir le nombre annuel médian de jours d'hospitalisation dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg (4,00 jours) par rapport au groupe placebo (6,87 jours).

¹⁴ Les CVO étaient évaluées par 3 hématologues indépendants, en aveugle du traitement administré. Elles étaient définies par un épisode aigu de douleur n'ayant aucune autre cause qu'un événement vaso-occlusif nécessitant une visite dans un centre médical et un traitement oral ou parentéral par opiacés/parentéral par AINS. Les syndromes thoraciques aigus, les séquestrations hépatiques ou spléniques, et les priapismes (nécessitant une visite dans un centre médical) étaient, par définition, considérés comme des CVO.

Les résultats sur les autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés exploratoires ont suggéré :

- un allongement du délai avant la première et la seconde CVO avec le crizanlizumab à la dose de 5,0 mg/kg par rapport au placebo (première CVO : médiane de 4,07 mois vs 1,38 mois et seconde CVO : médiane de 10,32 mois vs 5,09 mois).
- un taux annuel de CVO non compliquées plus faible dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg que dans le groupe placebo (différence des médianes entre les groupes selon la méthode de Hodges-Lehmann = -1,00, IC₉₅[-1,98 ; 0,00])
- un nombre de patients avec au moins un STA et un nombre de STA similaires entre les groupes de traitement en valeur absolue :
 - o crizanlizumab 5,0 mg/kg : 14 patients (21,2%) ayant rapporté un total de 18 STA,
 - o placebo : 13 patients (21,0%) ayant rapporté un total de 15 STA.

Le faible nombre d'événements rapportés de syndromes thoraciques aigus dans les différents groupes de traitement n'a pas permis de réaliser une analyse pertinente (la médiane de survenue des STA a été de 0 dans les 3 groupes).

Le nombre annuel médian de jours avec CVO était numériquement plus faible dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg que dans le groupe placebo (9,79 jours vs 13,92 jours).

Il n'a pas été observé de modification notable des paramètres de l'hémolyse au cours de l'étude dans les groupes de traitement, et aucune différence notable entre les groupes sur ces mêmes critères.

En termes de qualité de vie, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats en raison de leur caractère exploratoire.

► Tolérance

L'exposition moyenne au cours de l'étude était de 293,8 jours pour le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg, 311,4 jours pour le groupe crizanlizumab 2,5 mg/kg et 293,3 jours pour le groupe placebo. La fréquence des EI était similaire entre les groupes crizanlizumab (86,4% et 87,5% pour les posologies de 5,0 mg/kg et de 2,5 mg/kg respectivement) et placebo (88,7%). Ceux-ci étaient majoritairement de sévérité faible à modérée avec respectivement 18,2%, 21,9% et 19,4% des patients ayant rapporté un EI sévère, sans différence d'incidence entre les groupes.

Les EI jugés liés au traitement étaient plus fréquents dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg (40,9%) que dans le groupe crizanlizumab 2,5 mg/kg (32,8%), et plus fréquents dans ces 2 groupes que dans le groupe placebo (24,2%).

Les EI jugés liés au traitement les plus fréquents (>5% des patients d'un groupe) étaient les nausées, diarrhées et céphalées. Tous ces EI étaient plus fréquents dans les groupes crizanlizumab que dans le groupe placebo.

Chez les patients traités par crizanlizumab aucun type d'EIG jugé lié au traitement n'a été rapporté chez plus d'un patient.

Au total 5 patients sont décédés au cours du suivi, aucun des EI ayant entraîné le décès n'a été jugé lié au traitement par l'investigateur.

Selon le RCP, dans les études cliniques, des anticorps anti crizanlizumab induits par le traitement ont été détectés de manière transitoire chez 1 patient (0,9 %) parmi les 111 ayant reçu ADAKVEO (crizanlizumab).

Dans le cadre des ATU, 24 patients ont été traités. L'âge moyen des patients était de 30 ans (de 16 à 49 ans). Le traitement a été interrompu chez 5 patients, l'un après la première perfusion, en raison de problèmes importants d'accès veineux, 3 patients ont arrêté le traitement pour événements indésirables, 1 patiente pour un désir de grossesse.

Quatre observations de pharmacovigilance ont été déclarées, aucun décès n'a été enregistré.

► Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- l'hétérogénéité des patients inclus dans l'étude de phase II SUSTAIN avec l'inclusion de patients traités ou non par le traitement de référence (hydroxycarbamide) comportant une majorité de patients traités par hydroxycarbamide à l'inclusion (62,1%). Par ailleurs, les

patients étaient également hétérogènes en termes de gravité de la maladie, avec une majorité de patients (62,6% des patients) ayant un faible taux de crises, compris entre 2 et 4 crises, au cours de l'année précédant l'inclusion et une minorité de patients (37,4%) ayant un taux plus élevé compris entre 5 et 10 crises. Une stratification sur ces critères a été réalisée lors de la randomisation, toutefois la méthodologie ne permet pas d'estimer la quantité d'effet du crizanlizumab en monothérapie ou en association avec l'hydroxycarbamide.

- la méthodologie de l'étude ne permet pas d'affirmer que les patients inclus traités par hydroxycarbamide étaient en échec de ce traitement. En effet, parmi les critères d'inclusion, les patients sous hydroxycarbamide devaient recevoir ce médicament depuis au moins 6 mois et à dose stable depuis au moins 3 mois avant J1. Il n'est pas non plus précisé dans les critères d'inclusion si les patients naïfs d'hydroxycarbamide avaient une intolérance ou une contre-indication à l'utilisation de l'hydroxycarbamide, pouvant justifier de la non-utilisation de ce traitement de référence. Il n'est pas non plus précisé si un défaut d'observance a été préalablement recherché chez les patients traités par hydroxycarbamide.
- le résultat observé sur le critère de jugement principal a montré une réduction de 1,35 crises par an avec crizanlizumab par rapport au placebo (taux annuel médian de CVO dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg 1,63 [0,0-24,3] versus 2,98 [0,0-24,3] dans le groupe placebo, avec une différence des médianes selon la méthode de Hodges-Lehmann de -1,01, IC95% [-2,00 ; 0,00]), $p=0,010$). Ce résultat reflète une efficacité modeste du crizanlizumab par rapport au placebo dans une population hétérogène de patients. Avec de plus, une incertitude sur la taille d'effet compte tenu de l'intervalle de confiance qui inclut 0.
- le profil de tolérance dans l'étude apparaît favorable, avec toutefois un recul limité à la durée d'étude sur 1 an.
- on ne dispose pas de données d'efficacité et de tolérance du crizanlizumab versus le traitement de référence, hydroxycarbamide.
- l'étude phase III sur un effectif de patients plus important et une durée d'étude plus longue, versus placebo est en cours (cf paragraphe 07.6).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance reposant sur une étude de phase II versus placebo et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire d'ADAKVEO (crizanlizumab) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, ADAKVEO (crizanlizumab) n'apporte pas, en l'état actuel des données, de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert chez les patients éligibles à l'hydroxycarbamide et au besoin non couvert chez les patients pour lesquels le traitement par hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat.

Compte tenu des résultats peu probants de l'étude de phase II comparative, la Commission souhaite avoir connaissance des résultats de l'étude de phase III STAND actuellement en cours, ainsi que ceux issus d'une analyse des données du registre exhaustif recensant tous les patients atteints de drépanocytose traités par crizanlizumab (ADAKVEO) en France ; ceci dans un délai de 4 ans (cf. recommandations de la Commission).

L'impact d'ADAKVEO (crizanlizumab) sur l'organisation des soins reste à évaluer compte tenu d'une part de son mode d'administration par voie IV qui induira possiblement une hospitalisation de jour et d'autre part de l'absence de démonstration, en l'état actuel des données disponibles, d'une réduction du nombre d'hospitalisation ainsi que de la réduction modeste du nombre de crise mise en évidence avec le crizanlizumab.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

► Etude de phase III STAND (A2301)

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, comparant l'efficacité et la tolérance du crizanlizumab aux doses de 5,0 mg/kg ou 7,5 mg/kg

(posologie hors AMM) au placebo, chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints de drépanocytose et ayant rapporté au moins 2 CVO (sans limite supérieure) entraînant une consultation médicale au cours des 12 derniers mois (objectif de 240 patients). Les patients inclus peuvent ou pas être traités par hydroxycarbamide pendant l'étude (à condition d'être traités depuis 6 mois et sous dose stable depuis 3 mois). Les patients ont la possibilité d'être traité par L-Glutamine dans la phase III (selon autorisation nationale). Le traitement par HU/HC (oui/non) est un facteur de stratification ainsi que le nombre de crise vaso-occlusives dans les 12 mois précédant l'inclusion. La durée de l'étude est de 5 ans. Suite à l'analyse principale effectuée quand tous les patients randomisés auront reçu le traitement à l'étude pendant 1 an ou arrêté l'étude au cours de la 1^{ère} année, l'aveugle sera levé et le changement de groupe de traitement (placebo vers crizanlizumab ou dose alternative de crizanlizumab) sera permis pour chaque patient. Les patients recevront le traitement à l'étude pendant 5 ans ou jusqu'à ce qu'une toxicité inacceptable survienne, que le patient décède, qu'il soit perdu de vue ou qu'il arrête le traitement pour toute autre raison. Une fois le traitement terminé, les patients auront une visite de fin de traitement et seront suivis pour l'évaluation de la tolérance pendant 105 jours (15 semaines) après la dernière administration du traitement.

Calendrier : analyse primaire : décembre 2025. Analyse finale décembre 2029

■ Etudes de phase II

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Solace-Adults (A2202)	Etude de phase II, multicentrique, en ouvert, dont les objectifs principaux sont d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique/pharmacodynamie du crizanlizumab à des doses de 5,0 mg/kg (45 patients) et 7,5 mg/kg (10 patients additionnels) chez des adolescents et adultes (16 à 65 ans) atteints de drépanocytose et ayant rapporté au moins 1 CVO entraînant une consultation médicale au cours des 12 derniers mois.	Rapport final décembre 2025
STEADFAST (A2203)	Etude de phase II, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée vs traitement standard (SOC), évaluant l'efficacité et la tolérance du crizanlizumab à la dose de 5,0 mg/kg en association au SOC et celles du SOC utilisé seul, chez des patients âgés de 16 ans et plus atteints de drépanocytose avec maladie rénale chronique due à une néphropathie drépanocytaire (objectif de 170 patients).	Analyse finale 2023
SPARTAN	Etude de phase II, multicentrique, en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance du crizanlizumab à la dose de 5,0 mg/kg chez des patients âgés de 16 ans et plus, atteints de drépanocytose et présentant des antécédents de priapisme (objectif de 56 patients).	Analyse finale 2022

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Solace-Kids (B2201)	Etude de phase II, multicentrique, en ouvert, dont les objectifs principaux sont d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique/pharmacodynamie du crizanlizumab à la dose de 5,0 mg/kg chez des enfants et adolescents (6 mois à 18 ans) atteints de drépanocytose et ayant rapporté au moins 1 CVO entraînant une consultation médicale au cours des 12 derniers mois.	12-18 ans : Q2 2021 6-12 ans : Q1 2023 6 mois-6 ans : Q1 2024

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les complications aiguës telles notamment que crises vaso-occlusives, syndromes thoraciques aigus, priapisme et accidents vasculaires cérébraux constituent des urgences thérapeutiques.

Les traitements de fond actuellement disponibles traitent l'anémie (transfusions sanguines) et permettent de diminuer les taux d'HbS (hydroxycarbamide et échanges transfusionnels). Ces traitements sont réservés à certains patients sur avis du médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est la seule approche thérapeutique curatrice. Réservée aux formes graves, elle est généralement effectuée à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie.

L'hydroxycarbamide est efficace pour réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses chez l'enfant et l'adulte ainsi que les récurrences de syndrome thoracique aigu chez les adultes.

L'hydroxycarbamide est recommandée dans les formes graves de drépanocytose ayant un retentissement sur la qualité de vie. Les formes graves sont définies comme la survenue de plus de trois crises vaso-occlusives hospitalisées par an et/ou de plus de deux syndromes thoraciques aigus. Chez les hommes, la réalisation d'un spermogramme ainsi qu'une cryopréservation de gamètes doivent être systématiquement proposés avant le début du traitement (risque d'azoospermie). Chez les femmes en âge de procréer, une contraception doit être proposée. Une information doit être faite sur les incertitudes à long terme, notamment sur le risque oncogène.

En cas d'inefficacité du traitement par hydroxycarbamide, il est important de s'assurer de la bonne observance du traitement. Une réponse clinique au traitement par hydroxycarbamide peut prendre de 3 à 6 mois et, par conséquent, un essai de 6 mois sur la dose maximale tolérée est nécessaire avant d'envisager d'interrompre le traitement pour cause d'échec thérapeutique (que ce soit en raison d'un manque d'observance ou d'une absence de réponse au traitement). Si aucune amélioration clinique n'est observée après six à neuf mois de traitement à la dose maximale, on peut conclure à un échec de traitement³.

L'hydroxycarbamide est le traitement de référence dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus.

Place d'ADAKVEO (crizanlizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Considérant :

- le besoin médical dans cette maladie en particulier chez les patients pour lesquels le traitement par hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat,
- les données disponibles préliminaires issues d'une étude de phase II comparative montrant une quantité d'effet modeste (avec seulement 1,35 crises vaso-occlusive évitée par an par rapport au placebo) dans une population hétérogène en termes de gravité et d'antécédent de traitement par l'hydroxycarbamide
- les résultats de cette étude qui ne permettent pas de positionner ADAKVEO (crizanlizumab) par rapport à l'hydroxycarbamide, traitement de référence dont l'efficacité est établie pour prévenir la survenue des crises vaso-occlusives,
- le faible recul en termes d'efficacité et de tolérance (1 an),

la Commission de la Transparence considère, qu'en l'état actuel du dossier, le crizanlizumab ne peut se substituer à un traitement par l'hydroxycarbamide bien conduit réalisé à une posologie adaptée sur une durée de traitement adéquate, et après s'être assuré de la bonne observance de ce traitement. De ce fait, un traitement par crizanlizumab doit être envisagé préférentiellement en association à l'hydroxycarbamide. Toutefois, le crizanlizumab, selon son RCP, pourra être prescrit en monothérapie uniquement chez les patients chez qui le traitement par l'hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La drépanocytose est une maladie d'évolution très variable. Les complications entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie et sont susceptibles de menacer le pronostic vital.

► La spécialité ADAKVEO (crizanlizumab) est un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'ADAKVEO (crizanlizumab) est mal établi en raison de la faiblesse de la démonstration d'efficacité à court terme (1 an) reposant sur une étude de phase II ayant inclus une population hétérogène de patients, avec un résultat modeste en termes de réduction du nombre de CVO annuel (critère de jugement principal) par rapport au placebo.

► Chez les patients éligibles à l'hydroxycarbamide, SIKLOS (hydroxycarbamide) est une alternative thérapeutique. Chez les patients pour lesquels le traitement par hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

► En cas d'échec de traitement par hydroxycarbamide réalisé à une posologie adaptée sur une durée de traitement adéquate, et après s'être assuré de la bonne observance du traitement par hydroxycarbamide, un traitement par crizanlizumab peut être envisagé de préférence en association à l'hydroxycarbamide. La monothérapie ne peut être envisagée que chez les patients pour lesquels le traitement par hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par l'hydroxycarbamide et non couvert chez les patients pour lesquels le traitement par hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat,
- de l'absence de réponse apportée par ADAKVEO (crizanlizumab) au besoin identifié en l'état actuel du dossier en l'absence d'impact supplémentaire d'ADAKVEO (crizanlizumab) démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie, sur la base des données de l'étude de phase II versus placebo,
- de l'impact d'ADAKVEO (crizanlizumab) sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...) qui reste à déterminer,

ADAKVEO (crizanlizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADAKVEO (crizanlizumab) est faible dans l'indication de l'AMM.

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.

La Commission conditionne le maintien du SMR faible à la réévaluation d'ADAKVEO (crizanlizumab) dans un délai maximal de 4 ans, sur la base notamment des résultats :

- de l'étude de phase III STAND (A2301) multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, comparant l'efficacité et la tolérance du crizanlizumab aux doses de 5,0 mg/kg ou 7,5 mg/kg (posologie hors AMM) au placebo, chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints de drépanocytose et ayant rapporté au moins 2 crises vaso-occlusives (sans limite supérieure) entraînant une consultation médicale au cours des 12 derniers mois, avec un objectif de 240 patients inclus.

- de l'analyse des données du registre exhaustif recensant tous les patients atteints de drépanocytose traités par crizanlizumab (ADAKVEO) en France (cf. recommandations de la Commission).

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une efficacité modeste démontrée dans une étude de phase II du crizanlizumab par rapport au placebo en termes de réduction du taux annuel médian de crises vaso-occlusives avec une réduction seulement de 1,35 crises par an avec le crizanlizumab (taux annuel médian de crises vaso-occlusives dans le groupe crizanlizumab 5,0 mg/kg de 1,63 [0,0-24,3] versus 2,98 [0,0-24,3] dans le groupe placebo ; différence des médianes selon la méthode de Hodges-Lehmann de -1,01, IC95% [-2,00 ; 0,00]), $p=0,010$),
- d'une efficacité évaluée dans une population hétérogène de patients en termes de gravité de la maladie avec une majorité de patients avec un faible taux de crises annuel (soit de 2 à 4 crises au cours de l'année précédant l'inclusion pour 62,6% des patients) et une minorité de patients (37,4%) ayant entre 5 et 10 crises vaso-occlusives au cours de l'année précédant l'inclusion ; ainsi qu'une majorité de patients traités par hydroxycarbamide à l'inclusion (62,1%),
- de l'impossibilité d'estimer la quantité d'effet du crizanlizumab d'une part en monothérapie chez les patients pour lesquels le traitement par hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat, et d'autre part en association avec l'hydroxycarbamide liée à l'hétérogénéité de la population incluse,
- du profil de tolérance du crizanlizumab qui apparaît favorable, avec toutefois un recul limité à 1 an,
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance du crizanlizumab versus le traitement de référence, hydroxycarbamide,

la Commission considère qu'ADAKVEO (crizanlizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus, en association avec de l'hydroxyurée/de l'hydroxycarbamide (HU/HC) ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par HU/HC est inapproprié ou inadéquat.

09.3 Population cible

La population cible d'ADAKVEO (crizanlizumab) correspond à la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus, en association avec de l'hydroxycarbamide ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par l'hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat.

D'après l'analyse de la base SNDS dans l'étude EVOC réalisée par le laboratoire **Erreur ! Signet non défini.**, il y aurait 17 726 patients drépanocytaires de 16 ans ou plus en France (métropolitaine et DOM-TOM)¹⁵. Selon cette même étude¹⁵, 21,1% de ces patients seraient traités par hydroxycarbamide. Il y aurait donc 3 740 patients de 16 ans ou plus traités par hydroxycarbamide. A titre indicatif, sur avis d'experts, la proportion de patients pour lesquels l'hydroxycarbamide a une efficacité insuffisante ou n'est pas adaptée serait comprise entre 20 et 30% (748 à 1 122 patients).

Estimation

La population cible d'ADAKVEO (crizanlizumab) est estimée en France au maximum à 3 740 patients.

¹⁵ Novartis Pharma. Evaluation of hospitalized vaso-occlusive crises impact on mortality, complications and healthcare utilization for patients with sickle cell disease (EVOC).

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

Considérant que les données disponibles sont préliminaires avec notamment des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique d'ADAKVEO (crizanlizumab) dans la prévention des crises vaso-occlusives récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus, en association avec de l'hydroxycarbamide ou en monothérapie chez les patients pour lesquels le traitement par l'hydroxycarbamide est inapproprié ou inadéquat, la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la soumission des résultats de l'étude de phase III STAND comparant le crizanlizumab au placebo et à la mise en place d'un registre national exhaustif des patients traités par ADAKVEO (crizanlizumab). Ce registre devra notamment décrire :

- les caractéristiques des patients traités notamment l'âge des patients, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs, les traitements associés,
- l'évolution clinique des patients (notamment nombre de crises, sévérité des crises, qualité de vie),
- la survenue d'événements/effets indésirables,
- et la place d'ADAKVEO (crizanlizumab) dans stratégie thérapeutique.

La Commission encourage la consultation des centres de ressources et de compétence pour la réalisation du protocole de cette étude. Le recours aux données d'une étude observationnelle déjà mise en place dans la drépanocytose est encouragé, si celle-ci est susceptible de répondre aux interrogations de la Commission. La Commission réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 4 ans à compter de la date de cet avis.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 24 novembre 2020 Date d'examen : 24 mars 2021 Date d'adoption : 7 avril 2021 Date d'audition du laboratoire : 5 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : FÉDÉRATION FMDT SOS GLOBI
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	ADAKVEO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 755 3 0)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 28 octobre 2020 (Procédure centralisée) AMM conditionnelle avec des engagements du laboratoire à soumettre à l'EMA : - les résultats de l'analyse principale de l'étude de phase III CSEG101A2301 (STAND) évaluant le crizanlizumab avec ou sans hydroxycarbamide chez l'adolescent et l'adulte atteint de drépanocytose avec des crises vaso-occlusives. Date de disponibilité du rapport clinique : o analyse primaire décembre 2025, o rapport final décembre 2029 - les résultats finaux de l'étude de phase II CSEG101A2202 (Solace-Adults) évaluant le crizanlizumab avec ou sans hydroxycarbamide chez des patients atteints de drépanocytose avec des crises vaso-occlusives. Date de disponibilité du rapport clinique : décembre 2025. Plan de gestion des risques.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (Août 2012 [EU/3/12/1034]), Le crizanlizumab figure dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM depuis le 19 septembre 2019, les critères d'octroi sont « Syndrome Drépanocytaire Majeur, associé à des crises vaso-occlusives répétées (entre 2 et 10 CVO au cours des 12 derniers mois) ; chez les patients âgés de 16 ans et plus » et fait l'objet d'une ATU de cohorte depuis le 12 octobre 2020. Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins : aux spécialistes (PRS) en hématologie, ou en médecine interne ou aux médecins compétents en maladie du sang.
Code ATC	B06AX01 Autres médicaments utilisés en hématologie

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire