



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 OCTOBRE 2021

caplacizumab
CABLIVI 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Nouvelle indication
Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg dans cette indication.

► Quel progrès ?

Chez l'adulte en association au traitement standard comprenant les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs, un progrès thérapeutique par rapport au traitement standard de l'épisode de PTTa.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Place du médicament

Chez l'adulte

CABLIVI (caplacizumab) est un traitement de 1^{ère} intention des épisodes de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) de l'adulte en association à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs. Les données disponibles ne permettent pas de définir une typologie de patients susceptibles de bénéficier davantage du traitement par CABLIVI (caplacizumab).

CABLIVI (caplacizumab) est actif sur la phase initiale de formation des microthrombi. Le traitement par CABLIVI (caplacizumab) doit être instauré précocement au cours du traitement standard comprenant des échanges plasmatiques et des immunosuppresseurs, dès la présomption clinique de l'épisode de PTTa, sans attendre sa confirmation.

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

Dans les études cliniques, le taux de rechute a été plus élevé en fin de traitement chez des patients recevant du caplacizumab et gardant une activité ADAMTS13 indétectable. En conséquence, si, à la fin de cette période de 30 jours, certains signes indiquent que l'activité de la maladie n'est pas résolue, il est recommandé d'optimiser le traitement immunosuppresseur et de continuer l'administration sous-cutanée quotidienne de CABLIVI (caplacizumab) jusqu'à ce que les signes de la maladie sous-jacente soient résolus (notamment la normalisation maintenue du taux d'activité d'ADAMTS13). L'étude de phase III (HERCULES - ALX0681-C301) prévoyait une surveillance hebdomadaire de l'activité de cette protéase. On ne dispose pas de données sur l'efficacité, notamment sur les rechutes, et la tolérance à long terme de CABLIVI (caplacizumab).

Chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg

Compte tenu des données cliniques disponibles très parcellaires reposant uniquement sur un faible nombre d'études de cas publiés dans la littérature, et en l'absence de données cliniques probantes sur son efficacité et sa tolérance dans cette population, CABLIVI (caplacizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg.

Motif de l'examen	- Extension d'indication chez l'adolescent de plus de 12 ans et de plus de 40 kg - Réévaluation chez l'adulte de l'intérêt de santé publique (ISP), de l'ASMR et des comparateurs à la demande du laboratoire.
Indication concernée	CABLIVI est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.
SMR	IMPORTANT dans le traitement des patients adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs. INSUFFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.
ASMR	Dans le traitement des patients adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs, compte tenu, - de l'évaluation initiale de CABLIVI (caplacizumab) dans le PTTa de l'adulte qui montrait : • la supériorité de CABLIVI (caplacizumab) par rapport au placebo, tous deux associés aux échanges plasmatiques (EP) et à des immunosuppresseurs, dans une étude randomisée, en double aveugle, uniquement sur un critère de jugement biologique, à savoir le délai jusqu'à la normalisation du taux de plaquettes (critère de jugement principal), avec une quantité d'effet supplémentaire jugée modeste (différence de médianes de 4 heures 30 minutes, HR=1,55 [1,095 ; 2,195]; p=0,0099), • la supériorité de CABLIVI par rapport au placebo sur un des critères de jugement secondaires hiérarchisés, à savoir le pourcentage de patients avec une récurrence de l'épisode de PTTa (exacerbation ou rechute tardive) (12,7% versus 38,4% ; p<0,001), ce qui est cliniquement pertinent, • l'absence de démonstration d'un effet de CABLIVI par rapport au placebo, tous deux associés aux échanges plasmatiques et à des immunosuppresseurs, sur d'autres critères de jugement cliniquement pertinents, tels que la souffrance viscérale ou la mortalité, • un profil de tolérance acceptable, caractérisé par des épistaxis, un saignement gingival, une contusion, une hématurie, avec un recul d'utilisation limité à la durée de l'étude de phase III, soit 65 jours, - des nouvelles données fournies reposant sur une analyse du registre CNR-MAT et du PMSI, comportant des biais méthodologiques, ne permettant pas d'étayer davantage l'efficacité de CABLIVI (caplacizumab) sur des critères de jugement cliniquement pertinents, tels que la souffrance viscérale, la mortalité, ou les rechutes, - des incertitudes qui persistent sur la tolérance à long terme de CABLIVI (caplacizumab) chez l'adulte, - les données disponibles ne permettent pas d'évaluer complètement la pertinence clinique de CABLIVI (caplacizumab). Elles ne permettent notamment pas de définir une typologie des patients qui bénéficieraient le plus d'un traitement par CABLIVI (caplacizumab), - de la gravité de la maladie et de sa rareté, la Commission estime que CABLIVI (caplacizumab), en association au traitement standard de l'épisode de PTTa comprenant les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au traitement standard.

	Dans le traitement des patients adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs : sans objet.
ISP	CABLIVI (caplacizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique chez l'adulte et chez l'adolescent de plus de 12 ans et de plus de 40 kg,
Place dans la stratégie thérapeutique	► Chez l'adulte CABLIVI (caplacizumab) est un traitement de 1^{ère} intention des épisodes de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) de l'adulte en association à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs. Les données disponibles ne permettent pas de définir une typologie de patients susceptibles de bénéficier davantage du traitement par CABLIVI (caplacizumab). CABLIVI (caplacizumab) est actif sur la phase initiale de formation des microthrombi. Le traitement par CABLIVI (caplacizumab) doit être instauré précocement au cours du traitement standard comprenant des échanges plasmatiques et des immunosuppresseurs, dès la présomption clinique de l'épisode de PTTa, sans attendre sa confirmation. CABLIVI (caplacizumab) est débuté par une injection intraveineuse avant l'échange plasmatique, puis par une administration sous-cutanée quotidienne à la fin de chaque échange plasmatique pendant toute la durée du traitement quotidien par échange plasmatique, suivie d'une injection sous-cutanée quotidienne pendant 30 jours après l'arrêt du traitement par échange plasmatique. Pour les patients en rémission clinique et ayant normalisé leur activité ADAMTS13, avant la fin des 30 jours de traitement par caplacizumab post EP, on ne dispose pas de données sur les conséquences d'un arrêt plus précoce. Dans les études cliniques, le taux de rechute a été plus élevé en fin de traitement chez des patients recevant du caplacizumab et gardant une activité ADAMTS13 indétectable. En conséquence, si, à la fin de cette période de 30 jours, certains signes indiquent que l'activité de la maladie n'est pas résolue, il est recommandé d'optimiser le traitement immunosuppresseur et de continuer l'administration sous-cutanée quotidienne de CABLIVI (caplacizumab) jusqu'à ce que les signes de la maladie sous-jacente soient résolus (notamment la normalisation maintenue du taux d'activité d'ADAMTS13). L'étude de phase III (HERCULES - ALX0681-C301) prévoyait une surveillance hebdomadaire de l'activité de cette protéase. On ne dispose pas de données sur l'efficacité, notamment sur les rechutes, et la tolérance à long terme de CABLIVI (caplacizumab). ► Chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg Compte tenu des données cliniques disponibles très parcellaires reposant uniquement sur un faible nombre d'études de cas publiés dans la littérature, et en l'absence de données cliniques probantes sur son efficacité et sa tolérance dans cette population, CABLIVI (caplacizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de CABLIVI (caplacizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients **adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg** présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.

CABLIVI (caplacizumab) a obtenu l'AMM dans l'extension d'indication le 9 juin 2020.

De plus, le laboratoire sollicite une réévaluation de l'intérêt de santé publique (ISP), des comparateurs cliniquement pertinents et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) dans l'indication chez l'adulte pour laquelle la Commission avait estimé dans son avis d'inscription en date du 20 février 2019 que :

- le service médical rendu (SMR) est important,
- CABLIVI (caplacizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au traitement standard de l'épisode de PTTa, comprenant les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs,
- CABLIVI (caplacizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
- le comparateur cliniquement pertinent de CABLIVI (caplacizumab) est le traitement standard de l'épisode de PTTa, comprenant les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs (corticoïdes ± rituximab utilisé hors AMM).

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

02 INDICATION

« CABLIVI est indiqué dans le traitement des patients adultes et **adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg** présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs. »

03 POSOLOGIE

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

Première dose

Injection intraveineuse de 10 mg de caplacizumab avant échange plasmatique.

Doses ultérieures

Administration sous-cutanée quotidienne de 10 mg de caplacizumab à la fin de chaque échange plasmatique pendant toute la durée du traitement quotidien par échange plasmatique, suivie d'une injection sous-cutanée quotidienne de 10 mg de caplacizumab pendant 30 jours après l'arrêt du traitement quotidien par échange plasmatique.

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

¹ Protéine dérivée des immunoglobulines de Camelidae possédant une forte homologie de séquence avec les domaines de régions variables des chaînes lourdes d'immunoglobulines humaines.

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

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de CABLIVI, celle-ci peut être administrée dans les 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle la dose aurait dû être administrée, la dose oubliée ne doit PAS être administrée et la dose suivante doit être administrée en suivant le schéma posologique habituel.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les considérations particulières chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, voir la rubrique 4.4 du RCP.

Personnes âgées

Bien que l'expérience relative à l'utilisation du caplacizumab chez les personnes âgées soit limitée, aucune donnée ne suggère qu'un ajustement de la dose ou des précautions particulières soient nécessaires chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du caplacizumab dans la population pédiatrique n'ont pas été établies dans les essais cliniques. La posologie de CABLIVI chez les adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg est la même que pour la population adulte. Aucune recommandation de posologie ne peut être faite dans la population pédiatrique pesant moins de 40 kg. »

04 BESOIN MEDICAL

Le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) est une forme de microangiopathie thrombotique caractérisée par la formation spontanée de microthrombi de plaquettes et de multimères du facteur Willebrand (FW) en rapport avec un déficit sévère d'activité ADAMTS13, protéase spécifique de clivage du FW. Chez l'adulte, le déficit en ADAMTS13 est le plus souvent acquis suite à l'apparition d'auto-anticorps anti-ADAMTS13.

Chez l'enfant et une minorité d'adultes (femmes jeunes lors de leur 1^{ère} grossesse), le déficit peut être héréditaire, lié à des mutations ou polymorphismes du gène codant l'ADAMTS13.

Les conséquences du déficit en ADAMTS13 sont une thrombopénie périphérique, une anémie hémolytique mécanique, des ischémies tissulaires et des dysfonctionnements organiques, affectant principalement le cerveau, le cœur et le rein^{2,3,4}.

► Chez l'adulte

Le premier épisode de PTTa survient soudainement, généralement chez l'adulte entre 30 et 50 ans, et touche plus fréquemment les femmes (sex ratio de 2:1). L'épisode de PTTa est particulièrement grave, pouvant conduire à des événements ischémiques avec des répercussions cliniques

² Veyradier A, Coppo P. [ADAMTS13, von Willebrand factor specific cleaving protease]. Med Sci MS 2011; 27(12):1097-105.

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

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

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

Le diagnostic de PTTa doit être évoqué en cas de :

- thrombopénie périphérique sévère, résultant de la consommation importante de plaquettes pour former les microthrombi,
- associée à une anémie hémolytique mécanique, due à l'altération des globules rouges sur les microthrombi,
- avec des symptômes variables, incluant des défaillances d'organes, consécutives à l'ischémie en aval des microthrombi^{5,6,7}.

Les valeurs du taux de plaquettes et de la créatininémie permettent notamment d'orienter le diagnostic vers un PTT (plaquettes < 30 G/L et créatinémie < 2,25 mg/L) plutôt que vers un syndrome hémolytique urémique (SHU). La confirmation du diagnostic de PTTa est faite par la mise en évidence de l'activité déficitaire de la protéine ADAMTS13⁸. La présence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 permet de définir la cause immunologique de la maladie.

Le traitement standard d'un épisode repose sur l'instauration en urgence, dès présomption clinique, d'échanges plasmatiques (EP), associés à un traitement immunosuppresseur (corticothérapie de plus en plus souvent associée à des injections - hors AMM- de rituximab)^{3,5}. L'objectif est d'obtenir rapidement une réponse plaquettaire (normalisation du taux de plaquettes), qui doit se maintenir pour considérer l'épisode de PTTa comme définitivement résolu. Malgré le traitement standard, le taux de mortalité est de 10 à 20 % dans des études de cohorte. Le taux de patients non répondeurs (ou réfractaires), pour lesquels les signes initiaux ne s'améliorent pas après 4 à 7 jours de traitement, est de 10 à 17 %. Le risque d'exacerbation (récidive d'un épisode non résolu de PTTa) avec dégradation clinique et biologique est de 50 %. Une fois la rémission atteinte (soit un taux de plaquettes > 150 G/L pendant plus de 48 heures), un risque de rechute subsiste dans les mois suivants, ce risque est d'autant plus élevé qu'il existe une activité ADAMTS13 indétectable en rémission clinique. Les rechutes sont en général moins sévères à la présentation que celle d'un épisode initial, car plus rapidement reconnues et diagnostiquées. Leur prise en charge est identique à celle du 1^{er} épisode⁹.

Chez l'adulte, CABLIVI (caplacizumab) est un traitement des épisodes de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) en association à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs¹⁰. CABLIVI (caplacizumab) est actif sur la phase initiale de formation des microthrombi, mais n'a pas d'activité sur l'ADAMTS13 déficitaire caractéristique de cette maladie. Ainsi, le traitement par CABLIVI (caplacizumab) doit être instauré précocement au cours du traitement standard comprenant des échanges plasmatiques et des immunosuppresseurs, dès la présomption clinique de l'épisode de PTTa, sans attendre sa confirmation.

⁵ Coppo P, French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Clin Biol J Soc Française Transfus Sang* 2017; 24(3):148-53.

⁶ Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;129(21):2836-46.

⁷ Kremer Hovinga JA, Heeb SR, Skowronska M, Schaller M. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 22 janv 2018.

⁸ Le dosage de l'activité ADAMTS13 fait actuellement l'objet d'une prise en charge dérogatoire. Son inscription à la nomenclature est en cours d'évaluation.

⁹ Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al., Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):335-346.

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence CABLIVI (caplacizumab) en date du 20 février 2019.

► Chez l'adolescent

Le PTTa de l'adolescent est très similaire à celui de l'adulte⁶, avec un taux de rechute similaire à celui de la population adulte¹¹. L'ensemble des caractéristiques démographiques et cliniques du PTTa chez l'adulte est transposable aux adolescents de plus de 12 ans^{12,13}.

Dans le registre du centre national de référence sur les microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT)¹⁴, 45 enfants atteints de PTTa ont été inclus entre janvier 2000 et décembre 2015¹². Considérant la population française recensée en 2018 par l'INSEE¹⁵, le nombre d'adolescents âgés de plus de 12 ans jusqu'à 17 ans inclus est de 3,974 millions. Il y aurait au maximum 4 adolescents par an susceptibles de recevoir un traitement par CABLIVI (caplacizumab).

Dans cette cohorte, le sexe ratio des patients était de 2,5 filles pour 1 garçon et la médiane d'âge de 13 ans (entre 4 mois et 17 ans). Un tiers des patients avaient une forme héréditaire de PTT, aucun PTTa n'a été rapporté dans la période néonatale.

Cliniquement, la poussée de PTTa infantile était caractérisée par une anémie hémolytique (taux d'hémoglobine abaissé (médiane : 6,7 g/dL) avec une thrombocytopénie (médiane : $11 \times 10^9/L$). De la fièvre a été observée chez 16/45 (36%) des enfants ainsi que des ischémies (tous organes confondus) chez 29/45 (64%) d'entre eux. Les symptômes neurologiques (18/45 – 40% des enfants) étaient du type céphalées, confusion, coma, épilepsie, AVC ou AIT. Les anomalies rénales (protéinurie, insuffisance rénale aiguë) ont concerné 19/45 (42%) des enfants et 3/45 (7%) ont eu une atteinte cardiaque. Le taux de mortalité de la forme acquise de la maladie a été de 9%.

Les poussées chez ces enfants ont été traitées très majoritairement (86%) par plasmathérapie (échanges plasmatiques ou perfusion de plasma). Pour les patients ayant une exacerbation ou ne répondant pas, le rituximab a été ajouté à la plasmathérapie.

Un total de 24% des patients a rechuté dans les 4 ans suivant le 1^{er} épisode (médiane 11,6 mois ; Q1-Q3 : 7,5-33,1).

En dehors de CABLIVI (caplacizumab), aucun médicament n'a l'AMM dans le traitement du PTTa.

Il s'agit d'une maladie rare avec une population cible estimée en France au maximum à 134 patients présentant un épisode de PTTa par an, dont 130 patients adultes et 4 patients adolescents (cf. paragraphe 010.3).

Chez l'adulte, le besoin médical est partiellement couvert par CABLIVI (caplacizumab) administré conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs, mais il persiste un besoin médical de disposer de médicaments dont l'efficacité est davantage démontrée sur des critères cliniques pertinents tels que la souffrance viscérale et la mortalité, sur la qualité de vie, et qui soient également bien tolérés.

Chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg, le besoin médical est partiellement couvert par le traitement standard, comprenant des échanges plasmatiques associés à un traitement immunosuppresseur, mais il persiste un besoin médical de disposer d'un médicament indiqué dans le traitement du PTTa permettant d'améliorer le contrôle rapide de la maladie.

¹¹ Loirat C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2013; 25(2), 216–24

¹² Joly B, Stepanian A, Leblanc T, Hajage D, Chambost H, Harambat J, Veyradier A, for the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Hematol* 2016;3:e537-e546. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30125-9.

¹³ Reese JA, Muthurajah DS, Hovinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, & George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: Comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatric Blood & Cancer*, 2013; 60(10), 1676–82.

¹⁴ Ce registre représente 85% de la population de patients ayant un PTTa suivis en France.

¹⁵ Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2020. Bilan démographique 2019. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926> Consulté le 20 janvier 2021.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de CABLIVI (caplacizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes et adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa). Chez l'adulte, objet de la demande de réévaluation, cette indication a précédemment été évaluée par la Commission dans l'avis d'inscription du 20 février 2019.

05.1 Médicaments

En dehors de CABLIVI (caplacizumab), aucun médicament n'a d'AMM dans le traitement des adultes ou des adolescents présentant un épisode de PTTa. Le traitement standard de l'épisode de PTTa comprend les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs (corticoïdes ± rituximab utilisé hors AMM) (cf paragraphe 04 Besoin médical). Des corticoïdes sont associés aux échanges plasmatiques pour diminuer la production d'auto-anticorps anti ADAMTS13¹⁶. Le rituximab est utilisé hors AMM¹⁶.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Le seul traitement efficace est la mise en place de séances d'échanges plasmatiques² qui apportent des quantités massives d'ADAMTS13 fonctionnelle à volume plasmatique constant, éliminent les auto-anticorps anti ADAMTS13 et les très grands multimères de FW circulants. L'apport de grands volumes de plasma de l'ordre de 1 à 1,5 masse plasmatique (40 à 60 mL/kg), est crucial.

► Conclusion

Chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis, le comparateur cliniquement pertinent de CABLIVI (caplacizumab) est le traitement standard de l'épisode de PTTa, comprenant les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs (corticoïdes ± rituximab utilisé hors AMM).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION ÉVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité CABLIVI (caplacizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable : « *CABLIVI (caplacizumab-yhdp) is indicated for the treatment of adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP), in combination with plasma exchange and immunosuppressive therapy.* »

¹⁶ Dans l'étude de phase III HERCULE chez l'adulte, sur la période entière de l'étude, la quasi-totalité des patients (97,2% dans le groupe caplacizumab et 97,3% dans le groupe placebo) a reçu un traitement immunosuppresseur (corticothérapie ± injections de rituximab).

► 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	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	-
Allemagne	Oui	-
Pays-Bas	Oui	-
Belgique	Oui (adulte), demande de remboursement chez l'adolescent pas encore soumise	-
Espagne	En cours	-
Italie	Oui (adulte), en cours (adolescent)	-

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	20/02/2019 (inscription)
Indication	CABLIVI est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs
SMR (libellé)	IMPORTANT
Place dans la stratégie thérapeutique	CABLIVI (caplacizumab) est un traitement des épisodes de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) en association à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs. Il est souligné que CABLIVI est actif sur la phase initiale de formation des microthrombi, mais n'a pas d'activité sur l'ADAMTS13 déficitaire caractéristique de cette maladie. Ainsi, le traitement par CABLIVI doit être instauré précocement au cours du traitement standard comprenant des échanges plasmatiques et des immunosuppresseurs, dès la présomption clinique de l'épisode de PTTa, sans attendre sa confirmation.
ASMR (libellé)	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de CABLIVI (caplacizumab) par rapport au placebo, tous deux associés aux échanges plasmatiques (EP) et à des immunosuppresseurs, dans une étude randomisée, en double aveugle, uniquement sur un critère de jugement biologique, à savoir le délai jusqu'à la normalisation du taux de plaquettes (critère de jugement principal), - avec une quantité d'effet supplémentaire jugée modeste (différence de médianes de 4 heures 30 minutes, HR=1,55 [1,095 ; 2,195] ; p=0,0099), - de la démonstration de la supériorité de CABLIVI par rapport au placebo sur un des critères de jugement secondaires hiérarchisés, à savoir le pourcentage de patients présentant une récurrence de l'épisode de PTTa (exacerbation ou rechute tardive) (12,7% versus 38,4% ; p<0.001), ce qui est cliniquement pertinent, - mais de l'absence de démonstration d'effets de CABLIVI par rapport au placebo, tous deux associés aux échanges plasmatiques et à des immunosuppresseurs, sur d'autres critères de jugement cliniquement pertinents, tels que la souffrance viscérale ou la létalité, - du profil de tolérance de CABLIVI qui apparaît acceptable, caractérisé par des épistaxis, un saignement gingival, une contusion, une hématurie, avec un recul d'utilisation limité à la durée de l'étude de phase III, soit 65 jours, - de la gravité de la maladie et de sa rareté, la commission estime que CABLIVI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au traitement standard de l'épisode de PTTa, comprenant les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription dans l'extension d'indication chez l'adolescent repose sur :

- une étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie basée sur des simulations pour établir un schéma posologique approprié du caplacizumab chez l'enfant de plus de 12 ans, en fonction de son poids. Un modèle a été mis en place et les simulations d'exposition à un dosage unique de 10 mg/jour montrent que la C_{max} et l'AUC sont similaires entre les adultes et les adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg. Cette étude non décrite dans le présent avis a permis d'établir une posologie de CABLIVI (caplacizumab) identique chez les adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg et chez les adultes.
- l'analyse de cas cliniques issus d'une revue de la littérature concernant 5 adolescents âgés de 12 à 17 ans (4 filles et 1 garçon) et 1 fille âgée de 10 ans¹⁷ pesant plus de 40 kg ayant eu un épisode de PTTa avec un taux de plaquettes et une activité ADAMTS13 abaissés et traités par caplacizumab :
 - o 3 cas de PTTa chez des adolescents suivis au sein du centre de référence français¹⁸.
 - o 3 cas pédiatriques américains^{19,20} et allemands²¹ de PTTa.
- Une analyse des données du registre britannique de mai 2018 à janvier 2020, recueillies rétrospectivement chez 85 patients atteints de PTTa ayant reçu au moins une dose de caplacizumab, provenant de 22 hôpitaux britanniques²⁶, dont 4 patients étaient des enfants.

L'examen initial de la spécialité CABLIVI (caplacizumab) dans l'indication chez l'adulte reposait sur 2 études de supériorité, randomisées, contrôlées, versus placebo, ayant comparé CABLIVI (caplacizumab) administré en association au traitement standard recommandé (échanges plasmatiques (EP) + immunosuppresseurs) :

- une étude de phase II (TITAN - ALX-0681-2.1)^{22,23},
- une étude de phase III (HERCULES - ALX0681-C301)²⁴.

Les principaux résultats de ces études examinées dans l'avis du 20 février 2019 sont rappelés au paragraphe 8.1.1.

Il est à noter que ces 2 études évaluées par la Commission dans l'avis du 20 février 2019 dans le cadre de la demande d'inscription de CABLIVI (caplacizumab) permettaient d'inclure des patients dès l'âge de 12 ans pour l'étude de phase II TITAN et dès l'âge de 2 ans dans l'étude de phase III HERCULES suite à un amendement au protocole, mais aucun patient âgé de 12 ans à 17 ans n'a été inclus dans ces études.

A l'appui de sa demande de réévaluation chez l'adulte, le laboratoire a fourni une actualisation des données de tolérance et les données suivantes :

¹⁷ CABLIVI (caplacizumab) a l'AMM dès l'âge de 12 ans avec un poids de plus de 40 kg.

¹⁸ Boudali J, Hallak B, Haek M, Sellier-Leclerc AL, Ulrich M, Coppo P, Tellier S & Provot F. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood treated by Caplacizumab, about 3 cases. *J Nephrol*. 2021 Feb 22. doi: 10.1007/s40620-021-00992-5 (online)

¹⁹ Bhoopalan SV, Hankins J, George J, Ryder A, Onder AM, & Puri L. Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(7):e27737. doi: 10.1002/pbc.27737

²⁰ Nagel MB, Ryder A, Lobbins M, & Bhatt N. Refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura treated with caplacizumab in a pediatric patient with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(1):e28534. doi: 10.1002/pbc.28534.

²¹ Kaczmarek V, Holle J, Astudillo R, Kempf C, Bufler P, & Müller D. Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. 19 mars 2019, *Pediatr Nephrol* 2019;34(9):1625-1628. doi: 10.1007/s00467-019-04281-z.

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

²³ Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost JTH* 2017; 15(7):1448-52.

²⁴ Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al; HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; 380(4):335-46.

- 2 études réalisées en 2020 en conditions réelles d'utilisation en France de patients traités par caplacizumab :
 - o une étude réalisée à partir des données du registre national du CNR-MAT a collecté des données épidémiologiques et cliniques des patients avec un PTTa traités par CABLIVI (caplacizumab) avec une comparaison à une cohorte historique de patients non traités par CABLIVI (caplacizumab), en termes de mortalité, morbidité et consommations de ressources. La comparaison réalisée dans l'étude du CNR-MAT 2020 a pris en compte les facteurs de confusion afin d'éviter les biais inhérents à une comparaison en conditions réelles d'utilisation.
 - o une étude réalisée à partir de la base de données du PMSI avait pour objectif de décrire les patients ayant un PTTa traités par CABLIVI (caplacizumab) et à les comparer à des patients témoins, en termes de consommation de ressources.

Le dossier du laboratoire comportait également les publications suivantes :

- Une étude française²⁵ a comparé, sans ajustement, une cohorte traitée par caplacizumab à une cohorte historique non traitée par caplacizumab.
- Une étude britannique²⁶ a comparé, sans ajustement, une cohorte de 85 patients traitée par caplacizumab entre mai 2018 et janvier 2020 à une cohorte historique de 39 patients inclus consécutivement dans le même registre entre 2014 et 2018 et non traités par caplacizumab.
- Une étude allemande²⁷ a décrit l'évolution de 60 patients traités par caplacizumab dans 29 centres, représentant près de 90% de la population ayant un PTTa suivie en Allemagne. Les patients de cette cohorte n'ont pas tous été traités par caplacizumab selon le schéma adopté en France, 2 patients ont notamment reçu du caplacizumab sans recevoir d'échange plasmatique.

Toutes ces données sont décrites au chapitre 08.5 Données d'utilisation.

Il n'a pas été fourni de nouvelle étude clinique chez l'adulte et aucune étude clinique n'a été réalisée chez l'adolescent avec CABLIVI (caplacizumab).

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques chez l'adulte précédemment examinées par la Commission (avis du 20 février 2019)

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

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

Le laboratoire avait de plus fourni une analyse de 15 patients (11 femmes et 4 hommes) en ATU portant sur la période du 1^{er} septembre 2018 au 15 janvier 2019 (4,5 mois) d'âge médian de 42 ans [min 22, max : 71].

²⁵ Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. Blood 2021;137(6):733-42. doi: 10.1182/blood.2020008021

²⁶ Dutt T, Shaw RJ, Stubbs MJ et al. Real-World Evidence of Caplacizumab Use in the Management of Acute TTP. Blood 2020 Nov 4;blood.2020007599. doi: 10.1182/blood.2020007599. Online ahead of print.

²⁷ Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2020; 4 (13):3085-92.

► Etude de phase II TITAN

L'étude de phase II a été réalisée en simple aveugle (le médecin avait connaissance du traitement), n'a randomisé que 75 patients, 36 dans le groupe caplacizumab et 39 patients dans le groupe placebo, sur les 110 patients attendus en raison d'un problème de recrutement (= population ITT).

Par ailleurs, l'EPAR de l'EMA mentionne un certain nombre de violations du protocole, d'analyses *post hoc* non prévues et de données manquantes. Dans cette étude CABLIVI (caplacizumab) était administré en association au traitement standard en bolus en IV puis en sous-cutanée le 1^{er} jour puis par voie sous-cutanée après chaque EP quotidien et jusqu'à 30 jours après le dernier EP.

Le résultat sur le critère de jugement principal a montré une réduction statistiquement significative du temps de réponse plaquettaire en faveur du groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo (HR = 2,20 IC95% [1,278 ; 3,778], p = 0,005). Le temps médian de la réponse plaquettaire était de 2,97 jours, IC95% [2,74 ; 3,65] dans le groupe caplacizumab versus 4,79 jours IC95% [3,51 ; 5,94] dans le groupe placebo,

Parmi les critères de jugement secondaires non hiérarchisés, considérés comme exploratoires et donc d'interprétation limitée, l'étude a mis en évidence dans le groupe caplacizumab par rapport au groupe placebo, un pourcentage de patients en rémission complète plus élevé (80,6% IC95% [64,0, 91,8] versus 46,2% IC95% [30,1, 62,8]), une moindre fréquence des exacerbations (8,3% IC95% [1,8, 22,5] versus 28,2% IC95% [15,0, 44,9]).

Il est à noter que le taux de rechutes durant la période de suivi a été plus élevé (30,6% IC95% [16,3, 48,1]) avec CABLIVI (caplacizumab) que dans le groupe placebo (7,7% IC95% [1,6, 20,9]). Une analyse *post-hoc*, également exploratoire, de ces patients ayant rechuté a montré que la maladie sous-jacente n'était pas résolue, car il subsistait une activité ADAMTS13 basse. Aussi, dans l'étude de phase III, il était possible de continuer le traitement par caplacizumab après les 30 jours de traitement suivant la fin des EP, avec une durée maximale de 4 semaines.

► Etude de phase III HERCULES

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

Sur la période entière de l'étude, la quasi-totalité des patients (97,2% dans le groupe caplacizumab et 97,3% dans le groupe placebo) a reçu un traitement immunosuppresseur (corticothérapie ± injections de rituximab). Pendant la période de traitement en double aveugle, la durée médiane de traitement était de 35 jours [Min 1 ; max 65] pour le groupe caplacizumab et de 23 jours [Min 2 ; max 66] pour le groupe placebo.

Au total, 31 patients ont présenté une récurrence de l'épisode de PTTa durant la période de traitement en double aveugle (soit une exacerbation) : 3 (4,2%) patients dans le groupe caplacizumab versus 28 (38,4%) dans le groupe placebo. Parmi les 3 patients avec une exacerbation sous caplacizumab, 2 patients avaient une infection et 1 patient a été non observant. Sur les 31 patients avec une exacerbation, 28 patients ont été traités par caplacizumab en ouvert (2 initialement du groupe caplacizumab et 26 patients du groupe placebo) et 3 patients ont arrêté l'étude au moment de l'exacerbation. Au cours de la période caplacizumab en ouvert, la durée médiane de traitement était de 36,5 jours [Min 3 ; max 65]. Dans cette étude, il était possible de continuer le traitement par caplacizumab après les 30 jours de traitement suivant la fin des EP, avec un maximum de 4 semaines.

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

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

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

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

- du nombre moyen de jours d'EP : 5,8 jours [SE : 0,51] versus 9,4 jours [SE : 0,81], soit - 3,6 jours. Le nombre médian de jours d'EP était de 5,0 jours [1,35] versus 7,0 jours [3,46],
- du volume moyen d'EP utilisé : 21,33 L [SE : 1,619] versus 35,93 L [SE : 4,169] soit - 14,6L. Le volume médian d'EP était de 18,1L [Min 5,3; Max 102,2] versus 26,94 L [Min 4,0; Max 254,0].
- de la durée moyenne du séjour en unités de réanimation/soins intensifs : 3,6 jours [SE 0,41] versus 10,1 jours [SE : 2,31], soit - 6,5 jours,
- de la durée moyenne d'hospitalisation : 12 jours [SE 0,96] versus 16,2 jours [SE 1,57], soit - 4,2 jours.

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

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

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de la demande de réévaluation chez l'adulte

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données issues d'étude clinique chez l'adulte.

8.1.3 Données d'efficacité fournies à l'appui de l'extension d'indication chez l'adolescent

Le laboratoire n'a pas fourni de résultat issu d'étude clinique chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études d'utilisation dont les données sont décrites dans le présent l'avis.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis de la Commission du 20 février 2019)

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

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

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

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

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

Le profil de tolérance de CABLIVI (caplacizumab) apparaît acceptable, pendant la durée d'observation limitée de l'étude de phase III.

8.3.1.2 Nouvelles données issues des études cliniques

Sans objet.

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

Le résumé des risques du PGR de CABLIVI (caplacizumab) (version 1.0 en date du 31 août 2018), non modifié depuis la précédente évaluation par la Commission, est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Hémorragie
Risques importants potentiels	- Réaction grave d'hypersensibilité
Informations manquantes	- Utilisation en cas de grossesse et allaitement
	- Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques sévères
	- Exposition à long terme, incluant l'immunogénicité

Pour le risque important identifié d'hémorragie et pour le risque potentiel de réaction grave d'hypersensibilité, des mesures additionnelles ont été demandées par les autorités de santé :

- une carte alerte patient visant à informer tout médecin prenant en charge un patient traité par CABLIVI (caplacizumab) de la mise sous traitement et donc du risque hémorragique possible (en particulier en cas de situation d'urgence) ;
- la mise en place d'un questionnaire ciblé de suivi en cas d'évènement grave hémorragique ou d'évènement grave d'hypersensibilité (jusqu'au renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché).

8.3.3 Données issues des PSUR

Les 4 rapports périodiques de pharmacovigilance pour CABLIVI (caplacizumab) soumis aux autorités de santé n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance :

- PBRER - VV-PV-0301682 couvrant la période du 31 août 2018 au 28 février 2019,
- PBRER - VV-PV-0375670 couvrant la période du 1^{er} mars 2019 au 30 août 2019,
- PBRER - VV-PV-0387691 couvrant la période du 31 août 2019 au 28 février 2020,
- PBRER - VV-PV-0406296 couvrant la période du 29 février 2020 au 30 août 2020.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

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

08.4 Données d'utilisation

Ce chapitre décrit les résultats issus de :

- l'analyse des données du registre français CNR-MAT ayant inclus des patients quel que soit leur âge,
- l'analyse des données du PMSI ayant inclus des patients quel que soit leur âge (14 patients (12,5 %) étaient âgés de moins de 29 ans),
- des cas cliniques publiés dans la littérature d'adolescents traités par caplacizumab^{18,19,20,21},
- l'analyse des données de 4 enfants issus du registre britannique²⁶,
- trois publications chez l'adulte^{25,26,27}.

8.4.1 Étude du registre CNR-MAT 2020

Référence	Étude du registre CNR-MAT 2020
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité des deux stratégies thérapeutiques mises en œuvre à la suite d'un diagnostic de PTTa : le traitement utilisé avant la mise à disposition du caplacizumab comprenant un traitement par EP éventuellement associé au rituximab et à la corticothérapie versus le traitement par caplacizumab en association à un traitement par EP et immunosuppresseurs.
Type de l'étude	Etude rétrospective basée sur les données du registre du centre national de référence sur les microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT)¹⁴. L'ensemble des patients dont les données étaient disponibles a été inclus. Cette étude a comparé deux cohortes de patients atteints de PTTa : • cohorte caplacizumab : patients ayant eu un diagnostic de PTTa et traités par caplacizumab • cohorte historique : patients ayant eu un diagnostic de PTTa et traités par des échanges plasmatiques quotidiens éventuellement associés au rituximab et à la corticothérapie.

Date et durée de l'étude	Cohorte caplacizumab : tous les patients pris en charge entre le 1^{er} septembre 2018 et le 31 décembre 2019 ayant eu un diagnostic de PTTa et traités par caplacizumab Cohorte historique : tous les patients inclus dans le registre entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 août 2018 ayant eu un diagnostic de PTTa et traités par des échanges plasmatiques quotidiens éventuellement associés au rituximab et à la corticothérapie.
Principaux critères d'inclusion	Cohorte caplacizumab : inclusion dans le registre CNR-MAT : - diagnostic de PTTa confirmé entre le 01/09/2018 et le 31/12/2019 ; - au moins une administration de caplacizumab dans les 5 jours après le diagnostic clinique ; Cohorte historique : inclusion dans le registre CNR-MAT : - diagnostic de PTTa confirmé entre le 01/01/2015 et le 31/08/2018 ; - au moins un échange plasmatique dans les 5 jours après le diagnostic clinique.
Principaux critères de non inclusion	Sans objet
Traitements étudiés	Cohorte caplacizumab : patients traités par caplacizumab Cohorte historique : patients traités par des échanges plasmatiques quotidiens éventuellement associés au rituximab et à la corticothérapie.
Critère de jugement principal	Survenue du décès à 30 jours suivant l'instauration du traitement.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</u> 1. survenue de maladie réfractaire définie comme étant une absence de doublement des plaquettes après 4 jours de traitement, 2. critère composite : décès à 30 jours et/ou maladie réfractaire, 3. survenue du décès à 15 jours, 4. présence d'exacerbations, définies par le CNR-MAT , 5. délai de normalisation des plaquettes depuis le premier échange plasmatique, 6. nombre d'échanges plasmatiques quotidien jusqu'à rémission, 7. volume de plasma entre l'instauration et jusqu'à rémission, 8. délai entre l'instauration du traitement jusqu'à une activité ADAMTS13 > 20% , 9. survenue d'au moins un événement thrombo-embolique, 10. durée d'hospitalisation.
Méthode d'analyse des résultats	Les données quantitatives et qualitatives ont été décrites à l'aide des statistiques suivantes : l'effectif, les proportions, le nombre de valeurs manquantes, la moyenne, l'écart-type, la médiane, le premier et troisième quartile ainsi que le minimum et le maximum. Les données ont été comparées entre les deux groupes de traitement par un test de Student dans le cas de données quantitatives gaussiennes, un test de Mann-Whitney dans le cas de données quantitatives non gaussiennes, un test de Fisher exact pour les variables qualitatives avec peu d'évènements (moins de 5) et un test du Khi 2 pour les autres variables qualitatives. Les données manquantes ont été quantifiées pour chacune des variables décrites. Pour les analyses multivariées, seuls les patients n'ayant pas de valeurs manquantes pour le critère évalué ou pour les variables d'ajustement ont été inclus dans ces analyses. Une analyse de sensibilité a pris en compte toutes les observations, en imputant les données manquantes avec la méthode des imputations multiples. Les tests ont été interprétés au seuil de significativité de 5%. Toutes les caractéristiques des patients ont été décrites pour chacune des deux cohortes et comparées grâce au score de propension, calculé à partir de l'âge, du score de sévérité tels que défini par Benhamou et al²⁸, des comorbidités neurologiques, cardiaque, taux de LDH et filtration glomérulaire. Ces variables ont été identifiées comme des facteurs de risque de décès (facteurs de confusion) dans de précédentes études menées sur les données du registre du CNR-MAT²⁸. Les variables quantitatives sont traitées en continu afin de garder le maximum d'informations.

²⁸ Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L & Mira JP. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2015 ;13(2):293-302.

Le critère de jugement principal était la survenue du décès dans les 30 jours suivant le diagnostic. Une variable binaire a été créée selon la règle suivante :

- 1 si le patient est décédé dans les 30 jours suivant le diagnostic,
- 0 sinon.

La survenue du décès à 30 jours a été modélisée par une régression logistique.

La variable expliquée était la survenue du décès dans les 30 jours suivant le diagnostic, la variable explicative était la cohorte dans laquelle auront été inclus les patients (cohorte caplacizumab versus cohorte historique).

Il s'agissait d'un modèle multivarié pour lequel un ajustement était réalisé sur le score de propension.

Afin d'évaluer la robustesse des résultats, le critère de jugement principal a été analysé avec 2 méthodes supplémentaires :

- ajustement sur les variables ayant servi au calcul du score de propension,
- pondération par l'inverse du score de propension dans le but d'obtenir un modèle du type Inverse Probability Weighting (IPW).

Une régression logistique pénalisée utilisant la pénalisation de Firth a également été réalisée²⁹.

Les critères de jugement secondaires ont été évalués à l'aide d'un modèle de régression logistique pour les variables binaires suivantes : l'apparition d'une maladie réfractaire, le critère composite : décès à 30 jours et/ou maladie réfractaire, le décès dans les 15 jours, la présence d'exacerbation, la survenue d'un événement thrombo-embolique.

Les critères de jugement secondaires tels que le nombre d'échanges plasmatiques quotidiens jusqu'à rémission, le volume de plasma entre l'instauration et la rémission, ont été analysés par l'une des méthodes suivantes : régression de poisson, negative binomial, weibull, gamma ou normal, en fonction de la distribution de ces variables.

Le délai entre l'instauration du traitement et la normalisation des plaquettes et la durée d'hospitalisation ont été analysés par un modèle de Fine and Gray. Ce modèle permettait de prendre en compte le fait que certains patients n'ont pas eu le temps de normaliser leurs plaquettes ou d'atteindre une activité ADAMTS13 supérieure à 20% avant de décéder. Le décès et les deux événements ci-dessus étaient en compétition. La pénalisation de Firth a été utilisée au cas où le critère d'application de cette méthode le nécessitait²⁹. Cette méthode s'appliquait à la régression logistique et au modèle de Cox.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 306 patients ont été identifiés à partir du registre CNR-MAT dont 90 patients traités par le caplacizumab et 216 patients non traités par le caplacizumab (cohorte historique).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion figurent dans les tableaux 1, 2, 3 et étaient similaires entre les groupes, hormis pour le taux de LDH, tous les patients de la cohorte caplacizumab étaient traités par rituximab versus 65,5% des patients de la cohorte historique et le délai entre la première perfusion de rituximab et le premier échange plasmatique était supérieur dans la cohorte historique par rapport à la cohorte caplacizumab (moyenne : 7,6 jours versus 2,4 jours). Au total 3 patients étaient âgés de moins de 18 ans : 2 patients âgés de 14 et 17 ans dans la cohorte historique et 1 patient âgé de 15 ans dans la cohorte caplacizumab.

²⁹ Lin IF, Chang WP, Liao YN, Shrinkage methods enhanced the accuracy of parameter estimation using Cox models with small number of events. J. Clin Epidemiol 2013 ;66 :743-51.

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients

	Cohorte caplacizumab N= 90	Cohorte historique N= 216
Sexe n (%)	NR=0	NR=0
Homme	27 (30,0%)	64 (29,6%)
Femme	63 (70,0%)	152 (70,4%)
Age (ans)	NR=0	NR=0
Moyenne (écart-type)	46,6 (15,5)	44,8 (16,3)
Médiane (Min ; Max)	45,5 (15 ; 83)	42,5 (14 ; 87)
Q1 / Q3	34,3 / 56,8	31,8 / 57
Poids (kg)	NR=0	NR=0
Moyenne (écart-type)	76,5 (21,6)	74,6 (17,0)
Médiane (Min ; Max)	70,5 (31,0 ; 139,5)	71,8 (39,0 ; 132,0)
IMC (kg/m²)	NR=20	NR=96
Moyenne (écart-type)	28,3 (7,7)	27,7 (6,3)
Médiane (Min ; Max)	27,3 (11,7 ; 48,5)	26,6 (16,8 ; 45,5)
En situation de rechute à l'inclusion	NR=0	NR=0
Oui	12 (13,3%)	21 (9,7%)
Score de sévérité	NR=1	NR=16
0-2	72 (80,9%)	172 (85,8%)
3-4	17 (19,1%)	28 (14,2%)
Atteinte cérébrale	NR=0	NR=2
Oui	55 (61,0%)	136 (63,0%)
Céphalée	19	68
Confusion	22	42
Convulsion	10	18
Coma	2	9
Déficit focal	20	41
Atteinte cardiaque	NR=1	NR=1
Oui	51 (56,0%)	106 (49,3%)
Rechute	NR=0	NR=0
Oui	12 (13,3%)	21 (9,7%)

NR : non renseigné ; IMC : Index de Masse Corporelle

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques des patients

	Cohorte caplacizumab N= 90	Cohorte historique N= 216
Hémoglobine (g/dL)	NR=1	NR=2
Moyenne (écart-type)	8,9 (2,2)	8,6 (2,2)
Médiane (Min ; Max)	8,9 (4,2 ; 14,5)	8,6 (3,4 ; 14,4)
Taux de plaquettes (x10³/mm³)	NR=0	NR=0
Moyenne (écart-type)	16,0 (10,2)	20,1 (22,8)
Médiane (Min ; Max)	12,0 (2 ; 50)	12,0 (2 ; 162)
Taux de LDH xN (U/L)	NR=1	NR=16
Moyenne (écart-type)	5,2 (2,2)	4,5 (3,2)
Médiane / Min / Max	5,1 (1,0 ; 13,5)	3,7 (1,0 ; 30,0)
Créatinine sérique (μmol/L)	NR=2	NR=9
Moyenne (écart-type)	107,1 (53,9)	126,9 (128,8)
Médiane / Min / Max	92,0 (39,0 ; 356,0)	88,0 (7,3 ; 993,0)
Anticorps anti-ADAMTS13 (U/mL)	NR=9	NR=9
Moyenne (écart-type)	69,5 (36,0)	79,7 (66,1)
Médiane (Min ; Max)	78,0 (8,0 ; 232,0)	84,0 (2,0 ; 636,0)

NR : non renseigné

Tableau 3 : Traitements administrés

	Cohorte caplacizumab N= 90	Cohorte historique N= 216
Traitement anticoagulant/antiagrégant en cours	NR=0	NR=40
Oui	9 (10,0%)	15 (8,5%)
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>	7	10
<i>Anticoagulant</i>	2	5
Traitement immunosuppresseur	NR=0	NR=0
Corticostéroïdes	88 (97,8%)	201 (93,1%)
Rituximab	90 (100%)	143 (66,2%)
Caplacizumab	90 (100%)	0
Délai entre la 1^{re} perfusion de rituximab et le 1^{er} échange plasmatique	NR=1	NR=73
Moyenne (écart-type)	2,4 (2,5)	7,6 (5,5)
Médiane (Min ; Max)	2,0 (-1,0 ; 18,0)	6,0 (0,0 ; 35,0)
Thérapies de sauvetage	NR=0	NR=40
Oui	0	25 (13,9%)
<i>EP biquotidiens</i>		20
<i>Cyclophosphamide</i>		4
<i>Splénectomie</i>		2
<i>Vincristine</i>		3
<i>Bortézomib</i>		1
<i>> 1 thérapie de sauvetage</i>		4

NR : non renseigné

Le score de propension était calculé comme étant la probabilité d'être traité par caplacizumab connaissant les caractéristiques suivantes au diagnostic : âge, score de sévérité, atteintes neurologiques, atteintes cardiaques, taux de LDH, filtration glomérulaire.

Le score de propension n'a pu être calculé que pour les patients ayant une valeur renseignée pour chacune des variables citées précédemment, (soit 87/90 patients (96,7%) pour la cohorte caplacizumab et 196/216 patients (90,7%) pour la cohorte historique). Seuls ces patients ont contribué à l'estimation du score de propension, puis aux analyses ajustées sur ce score.

► Critère de jugement principal

Dans l'ensemble de la population incluse, la survenue d'un décès dans les 30 jours suivant le diagnostic a concerné au total 17 patients : 1 (1,1%) patient de la cohorte caplacizumab versus 16 (7,4%) patients de la cohorte historique. Que ce soit sur l'ensemble de la population ou sur la sous-population pour laquelle un score de propension a pu être calculé, il a été observé significativement plus de décès à 30 jours parmi les patients de la cohorte historique que parmi ceux de la cohorte caplacizumab (respectivement p = 0,028 et p=0,027)).

L'ensemble des analyses de sensibilité a confirmé ces résultats. Quelle que soit la méthode utilisée, les Odds Ratio obtenus étaient significativement inférieurs à 1.

Tableau 4 : Décès à 30 jours (critère de jugement principal)

	Cohorte caplacizumab N= 90	Cohorte historique N= 216	p
Décès à 30 jours dans l'ensemble de la population			
	N = 90	N = 216	
N (%)	1 (1,1%)	16 (7,4%)	0,028
Décès à 30 jours après exclusion des patients avec un score de propension manquant			
	N = 87	N = 192	
	1 (1,1%)	16 (8,3%)	0,027

► Critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Tableau 5 : Résultats des principaux critères de jugements secondaires cliniques

	Cohorte caplacizumab N = 90	Cohorte historique N = 216	p
Survenue d'une maladie réfractaire dans l'ensemble de la population			
	NR=0	NR=2	
	1 (1,1%)	22 (10,2%)	0,012
Décès à 30 jours et/ou maladie réfractaire dans l'ensemble de la population			
	NR=0	NR=2	
	2 (2,2%)	29 (13,6%)	0,003
Exacerbations dans l'ensemble de la population			
	NR=0	NR=3	
	3 (3,3%)	89 (41,8%)	<0,001
Survenue de maladie réfractaire après exclusion des patients avec un score de propension manquant			
	N = 87	N = 192	
	NR=0	NR=2	
	1 (1,1%)	22 (11,5%)	0,008
Décès à 30 jours et/ou maladie réfractaire après exclusion des patients avec un score de propension manquant			
	N = 87	N = 196	
	NR=0	NR=2	
	2 (2,2%)	29 (15,1%)	0,003
Exacerbations après exclusion des patients avec un score de propension manquant			
	N = 87	N = 192	
	NR=0	NR=3	
	3 (3,4%)	75 (39,7%)	<0,001

NR : non renseigné

- Survenue du décès à 15 jours : l'ensemble des 17 patients décédés l'ont été dans les 15 jours suivant le diagnostic. Les données concernant le décès à 15 jours sont donc celles du critère de jugement principal décès à 30 jours.

- Délai de normalisation des plaquettes depuis le premier échange plasmatique : une analyse de survie a été utilisée pour étudier le délai entre l'instauration du traitement et la normalisation des plaquettes. Le taux de plaquettes s'est normalisé plus rapidement chez les patients sous caplacizumab que pour la cohorte historique. Seuls 2,3% des patients de la cohorte caplacizumab n'ont pas normalisé leurs plaquettes pendant leur suivi versus 10,2% des patients de la cohorte historique ($p<0,001$).
- Nombre d'échanges plasmatiques quotidien jusqu'à rémission : le nombre moyen d'échanges plasmatiques jusqu'à rémission a été de 6,1 dans la cohorte caplacizumab versus 12,9 dans la cohorte historique, soit une réduction de 6,8 jours d'EP ($p<0,001$), avec des valeurs comprises entre 2 et 22 et entre 3 à 69, respectivement (soit une réduction de près de 2,1 fois du nombre d'échanges plasmatiques avec le traitement intégrant le caplacizumab par rapport au schéma de traitement historique).
- Volume de plasma entre l'instauration et jusqu'à rémission : le volume de plasma moyen jusqu'à rémission a été 27,3L dans la cohorte caplacizumab versus 61,3L dans la cohorte historique, soit une réduction de 34L ($p<0,001$), avec des valeurs comprises entre 5,5 et 97,3L et 78,0 et 399,4L, respectivement (soit une réduction de près de 2,3 fois le volume plasmatique avec le traitement intégrant le caplacizumab par rapport au schéma de traitement historique).

La durée d'hospitalisation était significativement inférieure dans la cohorte caplacizumab (médiane de 13 jours) par rapport à la cohorte historique (médiane de 21 jours) ($HR=1,8$; $p<0,0001$).

La survenue d'au moins un événement thrombo-embolique était observée chez 11 (12,2%) patients de la cohorte caplacizumab versus 20 (11,2% ; $p=0,787$) patients de la cohorte historique, dans l'ensemble de la population.

Ces résultats sont exploratoires, étant donné l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests.

8.4.2 Étude PMSI 2020

L'objectif principal de l'étude de la base de données du PMSI était d'estimer la taille de la population des patients traités par CABLIVI (caplacizumab) en France, de décrire leurs caractéristiques ainsi que leur prise en charge au cours d'un séjour hospitalier.

Les objectifs secondaires étaient de proposer un algorithme d'identification des patients ayant un PTTa et de réaliser une analyse comparée de la prise en charge hospitalière et de la mortalité des patients ayant un PTTa traités par CABLIVI (caplacizumab) avec ceux non traités par CABLIVI (caplacizumab) avant sa mise à disposition.

Le recueil dans le PMSI couvre la totalité des hospitalisations des établissements publics et privés, en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer.

CABLIVI (caplacizumab) est un traitement disponible sous ATU depuis août 2018. Un algorithme a été développé en 2018 afin d'identifier les patients atteints de PTTa dans le PMSI. Cet algorithme a été amendé pour en augmenter la précision, et a permis d'identifier les patients PTTa non traités par CABLIVI (caplacizumab).

Tous les patients traités par CABLIVI (caplacizumab) et hospitalisés entre le 1^{er} août 2018 et le 31 décembre 2019 ont été décrits (objectif principal de l'étude). Puis, deux cohortes similaires en termes de caractéristiques cliniques ont été identifiées pour l'analyse comparative (objectif secondaire). Le recrutement des patients traités par caplacizumab (cohorte CABLIVI) a inclus tous les patients traités par CABLIVI (caplacizumab) hospitalisés entre le 1^{er} août 2018 et le 31 décembre 2019 et identifiés via l'algorithme. Celui des patients non traités par caplacizumab (cohorte témoins) a compris une sélection aléatoire de patients non traités par caplacizumab hospitalisés entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 août 2018 (identifiés également par l'algorithme).

L'appariement entre les patients des deux cohortes a été réalisé au ratio 1 (caplacizumab) pour 2 (témoins) selon les 3 variables suivantes :

- le sexe du patient,
- l'âge des patients (selon des tranches de 10 ans, de 0 à 80 ans et une dernière tranche de 80 ans et plus),
- déroulement ou non du séjour dans un des centres experts des MAT.

La comparaison entre les deux cohortes a porté sur la durée des séjours, la durée d'hospitalisation en unité de soins critiques (définis par une hospitalisation en réanimation, soins intensifs ou surveillance continue) et le nombre d'échanges plasmatiques. L'analyse de la mortalité était également prévue. Cependant, en raison du faible nombre de patients décédés traités par CABLIVI (caplacizumab), cette analyse n'a pas pu être réalisée, conformément aux requis de la CNIL l'anonymat ne pouvant pas être préservé.

Résultats :

Effectifs

Au total, 112 patients ayant débuté un traitement par CABLIVI (caplacizumab) entre août 2018 et décembre 2019 ont été identifiés (10 sur 2018 et 102 en 2019).

Principales caractéristiques des patients traités par CABLIVI (caplacizumab) entre août 2018 et décembre 2019

La moyenne d'âge des patients était de 47,8 ans (ET : 17,1 ans). Un total de 14 patients (12,5 %) était d'âge inférieur à 29 ans (12.5%) dont au moins un d'âge inférieur à 18 ans³⁰. La majorité (64%) des patients était des femmes. Au total, 92,9% des patients avaient un diagnostic (principal, relié ou associé) de microangiopathie thrombotique. Parmi les 8 patients (7,1%) sans diagnostic de microangiopathie thrombotique, quatre diagnostics ont été identifiés : syndrome hémolytique urémique (SHU), purpura thrombopénique idiopathique, thrombopénie sans précision et granulomatose de Wegener.

La durée du 1^{er} séjour d'hospitalisation a été de 19,9 jours en moyenne (ET 17,1) (15 jours en médiane).

Au total, 105 patients (93,8%) ont reçu au moins une séance d'échanges plasmatiques en association à CABLIVI (caplacizumab), au cours de leur hospitalisation. Le nombre moyen d'échanges a été de 7,7 par patient (6 en médiane), ayant eu lieu en moyenne 2,2 jours après le début de l'hospitalisation. Pour 56,3% (59/105) des patients, CABLIVI (caplacizumab) a été initié le même jour que les EP ou le jour suivant.

Un total de 101 patients a reçu au moins une injection de rituximab lors d'un séjour avec l'administration de CABLIVI (caplacizumab). Le rituximab a été débuté le même jour et jusqu'à 3 jours après l'initiation de CABLIVI (caplacizumab) dans 73,2% des cas (74/101).

Comparaison des cohortes CABLIVI (caplacizumab) et TEMOINS

La cohorte CABLIVI (caplacizumab) comprenait 89 patients et la cohorte témoins, 178 patients. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients des cohortes CABLIVI (caplacizumab) et TEMOINS

		Cohorte CABLIVI (caplacizumab)	Cohorte Témoins
Nombre de patients (n)		89	178
Age (années)	Moyenne (écart- type)	46,5 (16,1)	46,3 (16,1)
	Médiane (Q1-Q3)	45 (33-57)	44 (33-57)
Sexe : Homme/Femmes (%)		32,6 / 67,4	32,6 / 67,4

³⁰ Les catégories « moins de 18 ans » et « 18-29 ans » ont été regroupées.

Passage dans un Centre de référence (%)	79,8	79,8
---	------	------

► Durée d'hospitalisation, durée en soins critiques et nombre d'échanges plasmatiques

Dans la cohorte CABLIVI (caplacizumab), la durée moyenne d'hospitalisation a été réduite de 7,4 jours et la durée moyenne de séjour en soins critiques de 3,2 jours. Les patients traités par CABLIVI (caplacizumab) ont eu, en moyenne, 3,4 échanges plasmatiques en moins que les patients de la cohorte Témoins.

Les résultats sont exploratoires, étant donné l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests.

Tableau 7 : Consommations de ressources des 2 cohortes, CABLIVI et TEMOINS

	Cohorte CABLIVI (caplacizumab)	Cohorte Témoins	p (Wilcoxon Signé)
Durée d'hospitalisation (jours)			
Moyenne (écart type)	18,8 (13,2)	26,2 (16,9)	
Médiane (Q1-Q3)	15 (10-22)	24 (15-31)	
Différence entre cohortes Témoins et CABLIVI	-7,4		< 0,0001
Durée d'hospitalisation en soins critiques (jours)			
Moyenne (écart type)	9,7 (7,2)	12,9 (12,5)	
Médiane (Q1-Q3)	8 (4-13)	9 (5-16)	
Différence entre cohortes Témoins et CABLIVI	-3,2		0,027
Nombre d'échanges plasmatiques			
Moyenne (écart type)	8,1 (7,9)	11,5 (9,9)	
Médiane (Q1-Q3)	6 (4-9)	9 (5-15)	
Différence entre cohortes Témoins et CABLIVI	-3,4		< 0,0001

Dans la cohorte Témoins, 16 décès (9%) ont eu lieu lors d'une hospitalisation pour PTTa. Afin d'éviter l'identification des patients dû au faible nombre de patients traités par CABLIVI (caplacizumab) décédés (conformément aux requis de la CNIL), aucune comparaison entre les deux cohortes n'a pu être effectuée sur ce critère.

8.4.3 Études sur registres publiées

Une étude française²⁵ a comparé, sans ajustement, une cohorte traitée par caplacizumab (n=90 patients) entre septembre 2018 et décembre 2019 à une cohorte historique non traitée par caplacizumab (n=180 patients) entre juin 2015 et septembre 2018. Le critère de jugement principal était un critère de jugement composite comprenant le décès dans les 30 jours suivant le diagnostic et la survenue de maladie réfractaire. Le taux de patients dans la cohorte caplacizumab ayant eu un événement du critère de jugement composite était de 2,2 % versus 12,2 % dans la cohorte historique (p= 0,01). Il y a été observé moins d'exacerbations dans la cohorte caplacizumab (3,4% versus 44%, p < 0,01). La cohorte caplacizumab a vu son taux de plaquettes se normaliser dans un délai 1,8 fois plus rapide que la cohorte historique (IC95% 1,41-2,36, p < 0,01), et a nécessité moins de séances d'échanges plasmatique et un volume de plasma inférieur (p < 0,01). Le nombre de jours d'hospitalisation était 41 % inférieur dans la cohorte caplacizumab par rapport à la cohorte historique (13 versus 22 jours ; p < 0,01).

Une étude britannique²⁶ a comparé, sans ajustement, une cohorte de 85 patients traitée par caplacizumab entre mai 2018 et janvier 2020 à une cohorte historique de 39 patients inclus consécutivement dans le même registre entre 2014 et 2018 et non traités par caplacizumab. La durée d'hospitalisation médiane était de 14 jours (9-17) dans la cohorte historique versus 12 jours (8-24) dans la cohorte caplacizumab (NS). Il a été observé 5 décès (6%) dans la cohorte caplacizumab versus 0 dans la cohorte historique. Les patients décédés étaient sévèrement atteints

et le délai d'administration du caplacizumab a été plus important chez les patients décédés par rapport aux patients traités par caplacizumab non décédés.

Une étude allemande²⁷ a décrit l'évolution de 60 patients traités par caplacizumab dans 29 centres, représentant près de 90% de la population ayant un PTTa suivie en Allemagne entre juin 2018 et décembre 2019. Les patients de cette cohorte n'ont pas tous été traités par caplacizumab selon le schéma adopté en France, 2 patients ont notamment reçu du caplacizumab sans recevoir d'échange plasmatique.

8.4.4 Cas cliniques d'enfants traités par caplacizumab

Boudali et al, 2021¹⁸ décrit les cas de 3 adolescents âgés de 12 à 17 ans (un garçon âgé de 17 ans et deux filles âgées de 12 et 17 ans), traités en France par caplacizumab selon les recommandations actuelles. Le caplacizumab a été introduit dès la confirmation du diagnostic, à J0 ou J1 après le début du traitement par EP et immunosuppresseurs.

La normalisation plaquettaire est survenue entre 2 et 4 jours après l'instauration du traitement par caplacizumab avec un maintien de cette normalisation plaquettaire. La rémission clinique a été maintenue jusqu'à la fin du suivi, à savoir à 2, 6 ou 18 mois.

Aucun effet indésirable n'a été observé durant le traitement par caplacizumab.

Selon les patients, le caplacizumab a été arrêté à J21, J30 et J90 (patient répondant mal au rituximab) après la dernière séance d'EP.

Dans les publications américaines^{19,20} et allemande²¹, le caplacizumab a été administré à 2 adolescentes et une enfant de 10 ans pesant plus de 40 kg. La première adolescente était réfractaire aux traitements usuels (EP, corticoïdes et immunosuppresseurs), la seconde malgré une première réponse initiale a exacerbé 3 jours après arrêt des EP. La fille âgée de 10 ans avait une rechute de PTTa survenue 3 ans après un épisode inaugural résolu après 40 jours d'EP, ayant entraîné une septicémie sur cathéter veineux central, et un traitement par corticoïdes, mycophénolate mofetil et rituximab²¹.

Pour ces trois patientes, le caplacizumab a permis la normalisation des plaquettes entre J1 et J3 au plus tard après son instauration. Il n'y a pas eu ensuite de maladie réfractaire ou de rechute lors du suivi qui a été de 30 jours jusqu'à 12 mois selon les patientes.

Pour ces trois adolescents ou pré-adolescents, l'administration du caplacizumab a suivi le schéma posologique de 10 mg/jour sur une période 30 à 32 jours, utilisé en 1^{ère} intention uniquement dans le cas allemand.

8.4.5 Registre britannique d'enfants traités par caplacizumab

De mai 2018 à janvier 2020, des données ont été recueillies rétrospectivement chez 85 patients atteints de PTTa ayant reçu au moins une dose de caplacizumab, provenant de 22 hôpitaux britanniques²⁶. Parmi ces 85 patients, 4 étaient des enfants dont 2 avaient des atteintes organiques à l'admission (une défaillance multiviscérale nécessitant une intubation et atteinte neurologique avec perte de mémoire, paresthésie et faiblesse des membres).

Trois patients avaient entre 12 et 17 ans, le quatrième patient était âgé de 3 ans au moment de l'administration de la première dose de caplacizumab. La dose de caplacizumab a été modifiée pour ce dernier patient, en fonction de son poids. Tous les patients ont reçu des corticoïdes et du rituximab en plus du traitement par échanges plasmatiques. Un patient a reçu en plus du mycophénolate mofetil.

Le délai entre le début des séances d'EP et l'introduction du caplacizumab a été de 0 à 8 jours. Pour trois patients sur quatre, le temps nécessaire à la normalisation plaquettaire a été de 3-4 jours ; le dernier patient a normalisé ses plaquettes le 25^{ème} jour, il avait débuté le caplacizumab un jour après le début des séances d'EP.

Le caplacizumab a été poursuivi après la fin des séances d'EP pendant une durée médiane de 30,5 jours, sans qu'aucune récurrence ne soit signalée après un suivi total médian de 92 jours.

08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription dans l'extension d'indication chez l'adolescent repose sur :

- une étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie basée sur des simulations pour établir un schéma posologique approprié du caplacizumab chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans, en fonction de son poids qui a permis d'établir une posologie de CABLIVI (caplacizumab) identique chez les adolescents âgés de plus de 12 ans et de plus de 40 kg et chez les adultes (étude non décrite dans le présent avis).
- l'analyse de plusieurs cas cliniques issus d'une revue de la littérature concernant 5 adolescents âgés de 12 à 17 ans (4 filles et 1 garçon) et 1 fille âgée de 10 ans ayant eu un épisode de PTTa avec un taux de plaquettes et une activité ADAMTS13 abaissés et traités par caplacizumab dont 3 cas de PTTa chez des adolescents suivis au sein du centre de référence français¹⁸ et 3 cas pédiatriques américains^{19,20} et allemands²¹ de PTTa. Ces données parcellaires ne sont pas détaillées dans le résumé au regard de leur faible niveau de preuve. En effet, selon la doctrine de la Commission de la Transparence³¹, les études contrôlées randomisées en double aveugle restent le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation de tout médicament.
- une analyse rétrospective des données du registre britannique chez 85 patients atteints de PTTa ayant reçu au moins une dose de caplacizumab²⁶, dont 4 patients étaient des enfants.

L'examen initial de la spécialité CABLIVI (caplacizumab) dans l'indication chez l'adulte reposait sur 2 études de supériorité, randomisées, contrôlées, versus placebo, ayant comparé CABLIVI (caplacizumab) administré en association au traitement standard recommandé (échanges plasmatiques (EP) + immunosuppresseurs) :

- une étude de phase II (TITAN - ALX-0681-2.1)^{32,33},
- une étude de phase III (HERCULES - ALX0681-C301)³⁴.

Ces 2 études permettaient l'inclusion de patients adolescents âgés de plus de 12 ans, mais ces études n'ont inclus que des patients adultes.

A l'appui de sa demande de réévaluation chez l'adulte, le laboratoire a fourni une actualisation des données de tolérance et les résultats de 2 études portant sur les conditions réelles d'utilisation en France de patients traités par caplacizumab.

► Données d'utilisation

Une étude rétrospective réalisée à partir des données du registre national du CNR-MAT a comparé une cohorte de patients avec un PTTa traités par CABLIVI (caplacizumab) en association aux échanges plasmatiques et immunosuppresseurs à une cohorte historique de patients traités par échange plasmatique éventuellement associé au rituximab et à la corticothérapie sans CABLIVI (caplacizumab).

Au total, 306 patients ont été identifiés à partir du registre CNR-MAT dont 90 patients traités par caplacizumab entre le 1^{er} septembre 2018 et le 31 décembre 2019 (cohorte caplacizumab) et 216 patients non traités par caplacizumab entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 août 2018 (cohorte historique). Tous les patients de la cohorte caplacizumab étaient traités par rituximab versus 65,5% des patients de la cohorte historique et le délai entre la première perfusion de rituximab et le premier échange

³¹ HAS. Doctrine de la Commission de la Transparence. Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. Adopté par la Commission le 2 décembre 2020.

³² Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2016; 374(6): 511-22.

³³ Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost JTH 2017; 15(7):1448-52.

³⁴ Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al; HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2019; 380(4):335-46.

plasmatique était supérieur dans la cohorte historique par rapport à la cohorte caplacizumab (moyenne : 7,6 jours versus 2,4 jours).

Dans l'ensemble de la population incluse, la survenue d'un décès dans les 30 jours suivant le diagnostic a concerné 17 patients : 1 (1,1%) patient de la cohorte caplacizumab versus 16 (7,4%) patients de la cohorte historique (critère de jugement principal). Que ce soit sur l'ensemble de la population ou sur la sous-population pour laquelle un score de propension a pu être calculé (soit 87/90 patients (96,7 %) pour la cohorte caplacizumab et 196/216 patients (90,7 %) pour la cohorte historique), il a été observé significativement plus de décès à 30 jours parmi les patients de la cohorte historique que parmi ceux de la cohorte caplacizumab (respectivement $p = 0,028$ et $p=0,027$). L'ensemble des analyses de sensibilité a confirmé ce résultat.

L'analyse des critères secondaires, exploratoires, suggère que la durée d'hospitalisation était inférieure dans la cohorte caplacizumab (médiane de 13 jours) par rapport à la cohorte historique (médiane de 21 jours) ($HR=1,8$; $p<0,0001$).

Une autre étude rétrospective, réalisée à partir de la base de données du PMSI, avait pour objectif de décrire les patients ayant un PTTa traités par CABLIVI (caplacizumab) entre le 1^{er} août 2018 et le 31 décembre 2019 et à les comparer à des patients témoins non traités par caplacizumab hospitalisés entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 août 2018, en termes de consommation de ressources.

Au total, 112 patients ayant débuté un traitement par CABLIVI (caplacizumab) entre août 2018 et décembre 2019 ont été identifiés (10 patients en 2018 et 102 patients en 2019). La moyenne d'âge des patients était de 47,8 ans (ET : 17,1 ans). Un total de 14 patients (12,5 %) était âgé de moins de 29 ans. La majorité (64%) des patients était des femmes. Au total, 92,9% des patients avaient un diagnostic de microangiopathie thrombotique. La durée du 1^{er} séjour d'hospitalisation a été de 19,9 jours en moyenne (ET 17,1) (15 jours en médiane). Au total, 105 patients (93,8%) ont reçu au moins une séance d'échanges plasmatiques en association à CABLIVI (caplacizumab), au cours de leur hospitalisation. Le nombre moyen d'échanges a été de 7,7 par patient (ET 7,5) (6 en médiane), ayant eu lieu en moyenne 2,2 jours après le début de l'hospitalisation.

La cohorte CABLIVI (caplacizumab) comprenait 89 patients sélectionnés selon un algorithme versus 178 patients dans la cohorte témoins. Dans la cohorte CABLIVI (caplacizumab), la durée moyenne d'hospitalisation a été réduite de 7,4 jours en moyenne et la durée moyenne de séjour en soins critiques de 3,2 jours par rapport à la cohorte témoins. Les patients traités par CABLIVI (caplacizumab) ont eu, en moyenne, 3,4 échanges plasmatiques en moins que les patients de la cohorte témoins. En raison du faible nombre de patients traités par CABLIVI (caplacizumab) décédés, aucune comparaison entre les deux cohortes n'a pu être effectuée sur ce critère.

On ne dispose pas de résultat en termes d'impact sur la qualité de vie de CABLIVI (caplacizumab).

► Tolérance

Les données de tolérance issues du suivi de pharmacovigilance ne mettent pas en évidence de nouveau signal de tolérance avec CABLIVI (caplacizumab).

► Discussion

Concernant les nouvelles données fournies pour la réévaluation dans l'indication chez l'adulte, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- On ne dispose pas de nouvelle donnée d'efficacité issue d'étude clinique chez l'adulte, les nouvelles données provenant uniquement d'études rétrospectives d'utilisation issues d'analyses du registre CNR-MAT et du PMSI.
- L'analyse du registre CNR-MAT a utilisé un score de propension incluant l'âge, un score de sévérité, les comorbidités neurologiques, cardiaques, le taux de LDH et la filtration glomérulaire, variables considérées comme les principaux facteurs pronostiques connus à ce jour. L'existence de facteurs non encore connus, de ce fait non inclus dans le score, est possible. Ainsi, il faudrait s'assurer de l'absence d'amélioration du pronostic des malades au cours du temps du fait de la période d'inclusion différentielle des deux groupes. Il est à noter

que les analyses ont été effectuées sur les seuls cas complets (soit 87/90 patients (96,7%) pour la cohorte caplacizumab et 196/216 patients (90,7%) pour la cohorte historique), donc sous l'hypothèse d'un mécanisme de données manquantes complètement au hasard, même si une analyse par imputation multiple a été utilisée comme analyse de sensibilité, sans que le modèle d'imputation ait été décrit. Enfin, l'ajustement sur le score de propension n'est pas la meilleure façon d'utiliser un tel score pour estimer l'effet causal d'un traitement en situation observationnelle.

- L'analyse issue du registre PMSI n'a pas pris en compte tous les facteurs de confusion.
- Dans l'analyse du registre CNR-MAT, tous les patients de la cohorte caplacizumab étaient traités par rituximab versus 65,5% des patients de la cohorte historique. La cohorte historique reflète la stratégie thérapeutique du PTTa de la période à laquelle elle a été constituée où le rituximab, utilisé hors AMM, était plutôt réservé à des formes graves de PTTa. Désormais la stratégie intègre largement le rituximab, utilisé hors AMM.
- Les résultats en termes d'impact sur l'organisation des soins de CABLIVI (caplacizumab) sont issus d'analyses rétrospectives du registre CNR-MAT et du PMSI comportant des biais méthodologiques. Ces analyses, de ce fait, exploratoires rapportent une réduction de la durée d'hospitalisation, ainsi que du nombre d'échanges plasmatiques chez l'adulte avec CABLIVI (caplacizumab) par comparaison à des cohortes historiques non traitées par caplacizumab, avec une période d'inclusion différente entre les 2 cohortes.
- L'analyse du registre CNR-MAT suggère une réduction de la mortalité avec CABLIVI (caplacizumab) en association au traitement standard par rapport à la cohorte témoins des patients traités par le traitement standard seul. L'analyse des données du PMSI n'a pas permis d'analyse sur le critère de la mortalité, en raison du très faible nombre de patients traités par CABLIVI (caplacizumab) décédés, qui n'a pas permis de comparaison entre les deux cohortes sur ce critère.

De ce fait, compte tenu des biais inhérents à ce type d'étude et des limites des analyses réalisées ne permettant pas de s'assurer du contrôle des biais de confusion, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces nouvelles données qui restent exploratoires.

Pour rappel, dans son avis initial du 20 février 2019, la Commission avait relevé l'absence de démonstration d'un effet de CABLIVI (caplacizumab) par rapport au placebo, tous deux associés aux échanges plasmatiques et à des immunosuppresseurs, sur des critères de jugement cliniquement pertinents, tels que la souffrance viscérale ou la létalité. Les nouvelles données fournies chez l'adulte reposant sur des analyses rétrospectives du registre CNR-MAT et du PMSI ne permettent pas d'étayer un éventuel effet de CABLIVI (caplacizumab) sur ces critères.

La Commission souligne que l'ensemble des données disponibles ne permettent pas de définir une typologie de patients qui bénéficieraient davantage du traitement par CABLIVI (caplacizumab).

Enfin, dans son avis d'inscription du 20 février 2019, la Commission avait relevé le recul d'utilisation de CABLIVI (caplacizumab) limité à la durée de l'étude de phase III, soit 65 jours. La Commission regrette que les données issues du registre CNR-MAT n'aient pas permis d'étayer l'efficacité, notamment la survenue de rechutes tardives, et la tolérance à long terme de CABLIVI (caplacizumab).

S'agissant de la demande d'inscription dans l'extension d'indication chez l'adolescent, on ne dispose pas de données d'efficacité et de tolérance issues d'étude clinique ou d'analyse pertinente de registre chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans, mais uniquement des données parcellaires issues de cas publiés dans la littérature, ou de 4 cas issus du registre britannique de faible niveau de preuve pour étayer le bénéfice éventuel et la tolérance de CABLIVI (caplacizumab) dans cette extension d'indication de l'AMM,

La Commission regrette également qu'aucune donnée robuste sur la qualité de vie ne soit disponible.

Compte tenu de l'absence de nouvelles données d'efficacité et de tolérance issues d'études cliniques chez l'adulte, de l'absence d'étude clinique ou d'analyse pertinente de registre chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans, des nouvelles données chez l'adulte issues d'analyses

rétrospectives du registre CNR-MAT et du PMSI non exemptes de biais méthodologiques, dont les résultats restent exploratoires, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CABLIVI (caplacizumab) sur la morbi-mortalité. On ne dispose pas de données sur un éventuel impact de CABLIVI (caplacizumab) sur la qualité de vie.

En conséquence, chez l'adulte CABLIVI (caplacizumab) apporte une réponse qui reste partielle au besoin médical partiellement couvert ; et chez l'adolescent, CABLIVI (caplacizumab) n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié partiellement couvert comprenant des échanges plasmatiques associés à un traitement immunosuppresseur.

Les nouvelles données fournies issues d'analyses du registre CNR-MAT et du PMSI ne permettent pas de démontrer un éventuel impact sur l'organisation des soins de CABLIVI (caplacizumab).

08.6 Programme d'études

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

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

8.6.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le PTTa requiert un diagnostic rapide, sa prise en charge constituant une urgence thérapeutique pour laquelle des EP quotidiens sont à mettre en place rapidement en association à une immunosuppression (généralement corticoïdes ± rituximab)^{5,35,36}. L'instauration, en urgence, d'échanges plasmatiques, le plus tôt possible est primordiale car ils permettent l'apport d'ADAMTS13, l'élimination des multimères de FW anormaux et des auto-anticorps anti ADAMTS13. Le diagnostic de confirmation de la maladie, apporté par la mesure de l'activité ADAMTS13, est postérieur à la mise en place du traitement en urgence.

Place de CABLIVI (caplacizumab) dans la stratégie thérapeutique :

■ Chez l'adulte

CABLIVI (caplacizumab) est un traitement de 1^{ère} intention des épisodes de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) de l'adulte en association à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs. Les données disponibles ne permettent pas de définir une typologie de patients susceptibles de bénéficier davantage du traitement par CABLIVI (caplacizumab).

CABLIVI (caplacizumab) est actif sur la phase initiale de formation des microthrombi. Le traitement par CABLIVI (caplacizumab) doit être instauré précocement au cours du traitement standard

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

³⁶ Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. J Clin Apheresis 2014; 29(3):148-67.

comprenant des échanges plasmatiques et des immunosuppresseurs, dès la présomption clinique de l'épisode de PTTa, sans attendre sa confirmation.

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

Dans les études cliniques, le taux de rechute a été plus élevé en fin de traitement chez des patients recevant du caplacizumab et gardant une activité ADAMTS13 indétectable. En conséquence, si, à la fin de cette période de 30 jours, certains signes indiquent que l'activité de la maladie n'est pas résolue, il est recommandé d'optimiser le traitement immunosuppresseur et de continuer l'administration sous-cutanée quotidienne de CABLIVI (caplacizumab) jusqu'à ce que les signes de la maladie sous-jacente soient résolus (notamment la normalisation maintenue du taux d'activité d'ADAMTS13). L'étude de phase III (HERCULES - ALX0681-C301) prévoyait une surveillance hebdomadaire de l'activité de cette protéase. On ne dispose pas de données sur l'efficacité, notamment sur les rechutes, et la tolérance à long terme de CABLIVI (caplacizumab).

► **Chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg**

Compte tenu des données cliniques disponibles très parcellaires reposant uniquement sur un faible nombre d'études de cas publiés dans la littérature, et en l'absence de données cliniques probantes sur son efficacité et sa tolérance dans cette population, CABLIVI (caplacizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg.

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/>).

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Chez l'adulte

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

► La spécialité CABLIVI (caplacizumab) est un médicament à visée curative du PTTa.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de CABLIVI (caplacizumab) est important chez l'adulte.

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

► Chez l'adulte, CABLIVI (caplacizumab) est un traitement de 1^{ère} intention de l'épisode de PTTa, administré conjointement au traitement standard comprenant les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert chez l'adulte, par CABLIVI (caplacizumab) administré conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.
- mais au regard de la réponse au besoin identifié apportée par CABLIVI (caplacizumab) qui reste partielle avec :
 - une absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité par les nouvelles données fournies issues des analyses du registre CNR-MAT et du PMSI ; ces nouvelles données ne permettent pas d'étayer d'avantage l'efficacité de CABLIVI (caplacizumab) sur des critères cliniques pertinents tels que la souffrance viscérale et la mortalité, compte tenu du caractère exploratoire du résultat concernant la mortalité dans l'analyse du registre CNR-MAT et de l'absence de donnée de mortalité issue de l'analyse du PMSI et de l'absence de données fournies concernant la souffrance viscérale dans les analyses du registre CNR-MAT et du PMSI ,
 - une absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie en l'absence de donnée disponible,
 - une absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins au regard des nouvelles données fournies issues des analyses du registre CNR-MAT et du PMSI compte tenu des biais méthodologiques identifiés,
 - une absence d'impact supplémentaire démontré en termes d'amélioration dans le parcours de santé et/ou de vie en l'absence de donnée disponible,

CABLIVI (caplacizumab) 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 CABLIVI (caplacizumab) est important dans l'indication de l'AMM du traitement des patients adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.

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

10.1.2 Chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg

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

► La spécialité CABLIVI (caplacizumab) est un médicament à visée curative du PTTa.

► Compte tenu des données cliniques disponibles parcellaires reposant uniquement sur un faible nombre d'études de cas, et en l'absence de données cliniques probantes sur son efficacité et sa tolérance dans cette extension d'indication, le rapport efficacité/effets indésirables de CABLIVI (caplacizumab) dans l'extension d'indication chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg est mal établi.

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

► Compte tenu des données cliniques disponibles parcellaires reposant uniquement sur un faible nombre d'études de cas publiés dans la littérature, et en l'absence de données cliniques probantes sur son efficacité et sa tolérance dans cette population, CABLIVI (caplacizumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert chez l'adolescent par le traitement standard, comprenant des échanges plasmatiques associés à un traitement immunosuppresseur,
- de l'absence de réponse apportée par CABLIVI (caplacizumab) au besoin identifié avec,
 - une absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie au regard des données fournies reposant seulement sur une analyse de cas publiés dans la littérature et en l'absence de données issues d'étude clinique ou d'analyse pertinente de registre,
 - une absence d'impact démontré sur l'organisation des soins faute de données,
 - une absence d'impact supplémentaire démontré en termes d'amélioration dans le parcours de santé et/ou de vie en l'absence de donnée disponible,

CABLIVI (caplacizumab) 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 CABLIVI (caplacizumab) est insuffisant dans l'extension d'indication de l'AMM, à savoir le traitement des patients adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication chez les patients adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Chez l'adulte

Compte tenu,

- de l'évaluation initiale de CABLIVI (caplacizumab) dans le PTTa de l'adulte qui montrait :
 - la supériorité de CABLIVI (caplacizumab) par rapport au placebo, tous deux associés aux échanges plasmatiques (EP) et à des immunosuppresseurs, dans une étude randomisée, en double aveugle, uniquement sur un critère de jugement biologique, à savoir le délai jusqu'à la normalisation du taux de plaquettes (critère de jugement principal), avec une quantité d'effet supplémentaire jugée modeste (différence de médianes de 4 heures 30 minutes, HR=1,55 [1,095 ; 2,195]; p=0,0099),
 - la supériorité de CABLIVI par rapport au placebo sur un des critères de jugement secondaires hiérarchisés, à savoir le pourcentage de patients avec une récurrence de l'épisode de PTTa (exacerbation ou rechute tardive) (12,7% versus 38,4% ; p<0,001), ce qui est cliniquement pertinent,
 - l'absence de démonstration d'un effet de CABLIVI par rapport au placebo, tous deux associés aux échanges plasmatiques et à des immunosuppresseurs, sur d'autres critères de jugement cliniquement pertinents, tels que la souffrance viscérale ou la mortalité,
 - un profil de tolérance acceptable, caractérisé par des épistaxis, un saignement gingival, une contusion, une hématurie, avec un recul d'utilisation limité à la durée de l'étude de phase III, soit 65 jours,
- des nouvelles données fournies reposant sur une analyse du registre CNR-MAT et du PMSI, comportant des biais méthodologiques, ne permettant pas d'étayer davantage l'efficacité de CABLIVI (caplacizumab) sur des critères de jugement cliniquement pertinents, tels que la souffrance viscérale, la mortalité, ou les rechutes,
- des incertitudes qui persistent sur la tolérance à long terme de CABLIVI (caplacizumab) chez l'adulte,
- les données disponibles ne permettent pas d'évaluer complètement la pertinence clinique de CABLIVI (caplacizumab). Elles ne permettent notamment pas de définir une typologie des patients qui bénéficieraient le plus d'un traitement par CABLIVI (caplacizumab),
- de la gravité de la maladie et de sa rareté,

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

10.2.2 Chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg

Sans objet.

010.3 Population cible

Dans son avis en date du 20 février 2019, la Commission avait estimé la population cible des patients adultes présentant un épisode de PTTa au maximum à 130 patients par an. Aucune nouvelle donnée n'a été identifiée permettant de modifier cette estimation.

La population cible de CABLIVI (caplacizumab), qui correspond aux patients adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa), est estimée au maximum à 130 patients par an.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 1 ^{er} avril 2021 Date d'examen : 22 septembre 2021 Date d'adoption : 6 octobre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association ADAMTS13)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>CABLIVI 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable</u> Boite de 1 (CIP : 34009 301 551 1 0) <u>CABLIVI 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable</u> Boite de 7 (CIP : 34009 301 727 5 9)
Demandeur	SANOFI AVENTIS France
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale : 31 août 2018 (procédure centralisée) AMM dans une extension d'indication pédiatrique : 9 juin 2020 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut : 30/04/2009) ATU nominative (1 ^{er} patient en juin 2018) ATU de cohorte (date octroi en août 2018 et fin en février 2019) Médicament à prescription hospitalière
Code ATC	B01AX07 Autres médicaments antithrombotiques

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