

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

protéine C humaine

CEPROTIN 500 UI/5 mL et
1000 UI/10 mL,

poudre et solvant pour solution injectable

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

- Déficit congénital sévère en protéine C
- Adulte / Adolescent / Enfant / nourrisson/ nouveau-né
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de CEPROTIN (protéine C humaine) 500 UI/5 mL, et 1000 UI/10 mL poudre et solvant pour solution injectable en prophylaxie à long terme des purpura fulminans, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C.

Place dans la stratégie thérapeutique	Malgré le faible niveau de preuve des données fournies et les incertitudes qui en découlent sur l'efficacité et la tolérance au long terme, la Commission considère que CEPROTIN (protéine C humaine) est un traitement prophylactique à long terme de 1 ^{ère} intention afin d'éviter le risque de <i>purpura fulminans</i> , de nécroses cutanées induites par la coumarine et d'événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C et ne présentant pas de complications d'accès des voies veineuses. Il est impératif qu'un contrôle de l'accès de la voie veineuse soit réalisé régulièrement.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès mineur dans la prise en charge de la prophylaxie à long terme des <i>purpura fulminans</i> , des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C. Prenant en compte :

- les données suggérant l'efficacité de CEPROTIN (protéine C humaine) en prophylaxie à long terme des épisodes thrombotiques aigus chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C, compte tenu de l'absence d'épisodes de *purpura fulminans* et d'épisodes thrombotiques observés dans l'étude au cours de la période sous prophylaxie d'une durée moyenne de 7 mois (critère de jugement exploratoire de l'étude de phase II/III - 400101 - partie 3),
- le profil de tolérance déjà connu et considéré acceptable ;
- le besoin médical partiellement couvert par les concentrés de protéine C disponibles utilisés hors AMM dans cette indication,

Mais du fait :

- du faible niveau de preuve des données disponibles d'efficacité et de qualité de vie (étude descriptive, en ouvert, non randomisée, de courtes durées) ;
- des incertitudes en termes de tolérance au vu des données limitées au long cours dans les études fournies, dans un contexte où ce traitement peut être utilisé à vie,

la Commission de la Transparence considère que CEPROTIN (protéine C humaine) 500 UI/5 mL, et 1000 UI/10 mL poudre et solvant pour solution injectable apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la prophylaxie à long terme des *purpura fulminans*, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C.

Population cible	La population cible est estimée à moins de 20 patients.
Demande de données	Sans objet
Recommandations particulières	

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Étude pivot de phase II/III 400101	12
3.3 Profil de tolérance	16
3.4 Données d'utilisation (hors France)	17
3.4.1 Études observationnelles	17
3.4.2 Une enquête : l'étude TAK-662-5001	19
3.5 Modification du parcours de soins	19
3.6 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	24
5.7 Autres recommandations de la Commission	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées	Protéine C humaine (code B01AD12) CEPROTIN 500 UI/5 mL, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre - 1 flacon en verre de 5 ml avec aiguille (CIP : 34009 563 389 1 7) CEPROTIN 1000 UI/10 mL, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre - 1 flacon en verre de 10 ml avec aiguille (CIP :34009 563 391 6 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	TAKEDA FRANCE SAS
Indication concernée par l'évaluation	Le libellé de l'indication de CEPROTIN (protéine C humaine) est désormais : prophylaxie et traitement des purpura fulminans, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C. L'évolution de l'AMM évaluée par l'EMA en 2022 a conduit à : – élargir à une prophylaxie à long terme quelle que soit la situation clinique indiquée, en supprimant la mention « à court » terme ; – rajouter les événements thrombotiques veineux pour le traitement et la prophylaxie. L'objet de la demande du laboratoire porte sur la prophylaxie à long terme des <i>purpura fulminans</i>, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques. À ce jour, l'indication dans le traitement et la prophylaxie à court terme des événements thrombotiques veineux n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission. Pour rappel : lors de l'examen initial en 2001 par la Commission (SMR important et ASMR majeure (niveau I) par rapport au plasma frais congelé), l'indication évaluée était : « CEPROTIN est indiqué dans les <i>purpura fulminans</i> et les nécroses cutanées induites par coumarin¹ chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C. De plus, CEPROTIN est indiqué pour la prophylaxie à court terme chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C lorsque l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont présentes : – Lors d'opération chirurgicale ou de traitement invasif imminent – À l'instauration d'un traitement par coumarin – Lorsque le traitement par « coumarin » est insuffisant – Lorsque le traitement par « coumarin » est impossible ».
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 16/07/2001 Date de l'AMM pour l'extension d'indication : 16/12/2022 Date des rectificatifs et teneur : – 16/12/2022 (extension d'indication)

¹ CEPROTIN a obtenu une AMM européenne ; « coumarin » peut être traduit en français par : « **antivitamines K** dérivés de la coumarine ou coumariniques».

	– 27/10/2011 (ajout de l'effet indésirable réaction au site d'injection) PGR version 2.0 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH)
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement par CEPROTIN doit être instauré sous la responsabilité d'un médecin expert des traitements substitutifs par des facteurs ou des inhibiteurs de la coagulation et lorsque le contrôle de l'activité de la protéine C est réalisable. [...] La posologie doit être adaptée en fonction des résultats des dosages pour chaque patient [...]. Pour le traitement prophylactique à long terme, une dose de 45 à 60 UI/kg toutes les 12 heures est recommandée. L'activité de la protéine C doit être mesurée afin de garantir des taux minimaux de 25 % ou plus. La dose et la fréquence des perfusions doivent être ajustées en conséquence. Dans des cas rares et exceptionnels, une perfusion sous-cutanée de 250-350 UI/kg a permis d'obtenir un taux plasmatique thérapeutique en protéine C chez des patients sans accès par voie intraveineuse. [...] Étant donné l'expérience clinique limitée chez les enfants, issue des rapports et des études regroupant 83 patients, les recommandations posologiques pour les patients adultes sont considérées comme applicables aux patients nouveau-nés et pédiatriques ». Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une protéine C humaine (glycoprotéine anticoagulante vitamine – K dépendante) provenant de plasma humain purifié par des anticorps monoclonaux de souris.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Dans l'union Européenne, le traitement est actuellement pris en charge dans l'indication et la population de l'AMM en Allemagne, et est en cours d'évaluation dans 5 autres pays européens (Royaume-Uni, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie). – Aux Etats-Unis, CEPROTIN (protéine C humaine) dispose d'une AMM délivrée le 30 mars 2007 dans un libellé d'indication superposable qui inclut la prophylaxie à long terme : « For patients with Severe Congenital Protein C Deficiency for the prevention and treatment of venous thrombosis and <i>purpura fulminans</i> ».
Rappel des évaluations précédentes	Dans son avis du 21/11/2001, la Commission a évalué CEPROTIN (protéine C humaine) dans l'indication suivante « CEPROTIN est indiqué dans les <i>purpura fulminans</i> et les nécroses cutanées induites par coumarin, et pour la prophylaxie à court terme chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C lorsque l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont présentes : – Lors d'une opération chirurgicale ou de traitement invasif imminent – À l'instauration d'un traitement par coumarin – Lors que le traitement par coumarin est insuffisant – Lorsque le traitement par coumarin est impossible »

et lui a octroyé un **SMR important et une ASMR majeure** (niveau I) par rapport au plasma frais congelé (en particulier à cause du risque de surcharge volémique).

La Commission avait souhaité être informée des résultats d'une étude que la firme s'était engagée à réaliser au plan européen (EMA) : une étude de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance de CEPROTIN (protéine C humaine) dans ses indications évaluées en 2001.

Pour rappel, les conclusions de la Commission en 2001, sur la base de trois études conduites en ouvert, ont été les suivantes :

- « **Efficacité**

- 1. **Étude IMAG-098 :**

- Étude de pharmacocinétique (toujours en cours) chez des patients atteints d'un déficit congénital en protéine C (homozygotes ou doubles hétérozygotes) asymptomatiques et sans traitement depuis 30-36h ;
 - 13 patients inclus ; résultats préliminaires disponibles pour 8 patients.

- 2. **Étude de phase I/II (1989-1992) :**

- Données disponibles pour 6 patients atteints de déficit congénital dont un avec une nécrose cutanée.
 - Résultats d'efficacité pour le patient ayant une nécrose cutanée : signe clinique amélioré ou disparu.

- 3. **Compilation de résultats rétrospectifs :**

- Rapport d'études portant sur 79 patients ayant un déficit congénital ou acquis en protéine C (données disponibles pour 60 patients). Le traitement par la protéine C était administré soit comme traitement curatif, soit en prophylaxie à court terme (6 patients : 12 traitements).
 - Parmi les 60 patients retenus pour l'analyse de ces données, l'efficacité clinique est évaluée chez 22 patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C, dont :
 - 16 épisodes de *purpura fulminans* (10 patients) et
 - 6 épisodes de nécroses cutanées induites par la warfarine (4 patients) sont améliorés ou guéris.

L'efficacité de 11 sur 12 traitements prophylactiques à court terme (6 patients) (en cas d'intervention chirurgicale, de traitement invasif ou de situation à risque accru de thrombose) est jugée excellente.

- **Effets indésirables** : Aucun effet indésirable grave lié à la prise de CEPROTIN (protéine C humaine) n'a été rapporté (76 patients) ».

Évaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation
 - Date d'examen : 5 juillet 2023.
 - Date d'adoption : 19 juillet 2023.
- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Oui

les individus hétérozygotes demeurent asymptomatiques jusqu'à l'âge adulte. Certaines circonstances, telles une chirurgie, une grossesse ou une immobilisation, augmentent le risque thrombotique. L'expression la plus fréquente de la maladie est la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs compliquée ou non d'embolie pulmonaire. Des thromboses veineuses cérébrales ou mésentériques peuvent également survenir.

Épidémiologie

La prévalence de la pathologie est hétérogène selon les sources.

Selon les recommandations internationales, le déficit congénital sévère en protéine C est une maladie génétique grave, extrêmement rare puisque touchant environ 1 naissance sur 4 millions, et invalidante.

Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins indique une prévalence⁵ du déficit sévère (formes homozygotes ou hétérozygotes composites) à 1/ 500 000. Les déficits partiels (formes hétérozygotes) sont beaucoup plus fréquents (1/200 - 1/500). La maladie touche indifféremment les personnes des deux sexes.

2.2 Prise en charge actuelle⁶

Le traitement du *purpura fulminans* nécessite une prise en charge urgente par administration rapide de concentrés de protéine C ou de plasma frais congelé dans l'attente des concentrés si non disponibles immédiatement. Tout retard à la prise en charge augmente le risque de nécessité d'amputation et de séquelles à long terme (comme la cécité).

Une résection chirurgicale des lésions nécrotiques est parfois nécessaire. Les patients présentant des thromboses doivent recevoir un traitement anticoagulant (héparine, anti-vitamines K ou AVK). **Une anticoagulation prophylactique est indiquée en cas d'antécédents thrombotiques familiaux, pendant la période puerpérale ou péri-opératoire.**

Selon avis d'expert, les patients avec déficit congénital sévère en protéine C (DCSPC) vont nécessiter une prise en charge au long cours pour prévenir et ou traiter de nouvelles thromboses veineuses massives, des récidives de *purpura fulminans* (PF) ou de nécroses cutanées induites par les AVK. Si le diagnostic n'est pas posé et/ou le traitement adapté non mis en place rapidement, le risque vital est fortement engagé. Le risque de complications sévères est important (déficits neurologiques, amputations, complications ophtalmologiques...). Il n'y a pas d'amélioration biologique spontanée attendue au cours de la vie, ce qui en fait une maladie chronique nécessitant une prise en charge au long cours.

Selon les recommandations internationales ISTH de 2022⁶, en prophylaxie à long terme, les stratégies thérapeutiques des DCSPC reposent sur quatre démarches :

- prophylaxie seule par injection de concentrés en PC (sous cutanée de préférence ou par voie IV) pour obtenir des taux résiduels >25 %,
- traitement anticoagulant per os, généralement de type AVK avec un INR cible plus élevé que la cible habituelle, lorsque la protéine C n'est pas disponible,
- traitement anticoagulant avec les posologies et/ou cible habituelles associé à une prophylaxie par perfusion de PC moins importante en termes de dose et/ou rythme que la prophylaxie seule,

⁵ Orphanet. Thrombophilie héréditaire sévère due au déficit congénital en protéine C. Disponible sur : [Orphanet](#) (consulté en 06/2023)

⁶ Minford A, Brandão LR, Othman M, Male C, Abdul - Kadir R, Monagle P, et al. Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. juill 2022;20(7):1735-43.

- transplantation hépatique qui est une alternative exceptionnelle de par sa complexité et des risques inhérents.

La perfusion de PC repose soit sur du plasma frais congelé (PFC) soit sur des concentrés de PC. Le PFC peut être utilisé en l'absence d'accès à des concentrés de PC mais les volumes de PFC nécessaires pour compenser, partiellement seulement, le déficit sévère en PC sont très importants. Les complications à type d'œdème pulmonaire, hypertension, protéinurie, hyperprotéïnémie sont fréquentes, surtout en néonatalogie et en pédiatrie, et en limite l'usage. Il est également rapporté des réactions allergiques.

Il est à noter que selon les recommandations internationales ISTH de 2022 sur la prophylaxie à long terme des DCSPC, le recours à la voie sous-cutanée peut potentiellement éviter les problèmes d'accès veineux central. Cependant, en cas d'échec de la voie sous-cutanée ou de refus d'utilisation du patient (ou parent du patient), la protéine C concentrée par voie IV peut être utilisée occasionnellement.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Traitements médicamenteux

Il existe actuellement deux concentrés de PC humaine, obtenus par purification de plasma humain :

- CEPROTIN (protéine C humaine) 500 UI/5 mL et 1000 UI/10 mL, commercialisés par Takeda,
- et PROTEXEL (protéine C humaine) 50 UI/mL, commercialisé par le LFB, uniquement distribué en France.

Il est à noter que :

- selon le RCP de CEPROTIN (protéine C humaine), « Dans de rares cas, une perfusion sous-cutanée de 250-350 UI/kg a permis d'obtenir un taux plasmatique thérapeutique en protéine C chez des patients sans accès par voie intraveineuse » ;
- PROTEXEL (protéine C humaine) 50 UI/mL, poudre et solvant pour solution injectable est **utilisé hors AMM dans l'indication de prophylaxie à long terme**. Ce médicament est indiqué⁷ :
 - dans les déficits constitutionnels sévères en protéine C, homozygotes ou hétérozygotes composites du nouveau-né responsables d'une thrombose veineuse sévère et massive et de l'adulte lors du relais héparine/antivitamine K pour éviter la nécrose cutanée ;
 - dans la prévention de la thrombose chez l'hétérozygote lors d'interventions chirurgicales et de césariennes, en cas d'inefficacité ou de contre-indication du traitement héparine/antivitamine K.

Selon le RCP, PROTEXEL (protéine C humaine) doit être **exclusivement injecté par voie intraveineuse**, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser 4 mL/minute.

Aussi, selon les recommandations internationales ISTH sur la prise en charge en prophylaxie à long terme des patients atteints de DCSPC, si les concentrés de protéines C ne sont pas

⁷ Dans le déficit constitutionnel sévère en protéine C

- A la phase aiguë (*purpura fulminans* néonatal) : 240 UI/kg/jour administrées en 4 fois dès la confirmation diagnostique afin de maintenir un taux plasmatique résiduel minimum de 25 % de protéine C.

La dose quotidienne peut être ensuite réduite progressivement jusqu'à injection de 100 UI/kg/jour à adapter en fonction du taux de protéine C et des marqueurs d'activation de l'hémostase (taux de D-dimères ou de fragment 1+2 de la prothrombine).

Le traitement sera poursuivi jusqu'à cicatrisation complète des lésions cutanées ou pendant au moins 15 jours lors de l'introduction du traitement par les antivitamines K.

- Lors d'épisodes thrombotiques : 100 UI/kg/jour en 1 à 2 perfusions quotidiennes.

Le traitement doit être poursuivi tant que l'INR (International Normalized Ratio) n'a pas atteint un niveau suffisant (> 2,5) ou que l'amélioration clinique n'est pas constatée.

- En traitement préventif : 100 UI/kg/jour 1 à 3 fois par semaine.

En cas de situation à risque, les doses à injecter peuvent être de 100 UI/kg/jour administrées en 1 à 2 doses quotidiennes (en association éventuelle avec les antivitamines K).

disponibles, les AVK seuls peuvent être utilisés en hors AMM mais en renforçant les contrôles du taux d'INR. Cependant, il est précisé que l'utilisation des AVK peut être difficile chez l'enfant. Aussi en cas de difficulté d'accès de la voie veineuse, les AVK seront privilégiés en 1^{ère} intention.

Ainsi, du fait de leur place dans la stratégie thérapeutique, les traitements anticoagulants du type AVK, ne peuvent être retenus comme CCP.

Il est à noter que l'utilisation de l'héparine n'est pas recommandée, au vu de l'expérience limitée en prophylaxie. À long terme, un risque augmenté d'ostéoporose ne peut être exclu.

Traitements non-médicamenteux

La transplantation hépatique peut constituer une alternative non pharmacologique chez certains patients. Néanmoins elle est limitée par certains facteurs (éligibilité du patient, disponibilité d'un donneur compatible, etc.), ce qui conduit à un recours exceptionnel.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc partiellement couvert par des spécialités à base de protéine C n'ayant pas l'AMM dans la prophylaxie à long terme chez les patients atteints de DCSPC et ne présentant pas de difficulté d'accès de la voie veineuse. Il persiste ainsi un besoin de disposer de produits ayant l'AMM et dont le mode d'administration et la posologie sont adaptés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de CEPROTIN (protéine C humaine) dans l'extension d'indication concernée en cas de déficit congénital sévère en protéine C, à savoir l'élargissement au traitement prophylactique à long terme (suppression dans l'AMM du « court terme ») du *purpura fulminans*, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux repose sur les données suivantes transmises par le laboratoire :

- **une étude de phase II/III (400101 – étude pivot)⁸ en ouvert, non randomisée**, d'une durée de 19 mois, réalisée entre 2003 et 2005, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de CEPROTIN (protéine C humaine) chez 18 patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C à la fois dans le traitement des épisodes thrombotiques veineux, dans la prophylaxie à court terme et dans la prophylaxie à long terme de ces événements ;
- **des études observationnelles non réalisées en France, sans analyse statistique formelle et dont les résultats décrits sont purement descriptifs :**
 - **une étude prospective de phase IV (400701)⁹**, datant de 2016, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du concentré de protéine C humaine et de décrire son utilisation en vie réelle chez 25 patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C, dont 19 patients traités en prophylaxie à long terme (90,5 %) ; les données disponibles ne

⁸ Manco-Johnson MJ, Bomgaars L, Palascak J, Shapiro A, Geil J, Fritsch S et al. Efficacy and safety of protein C concentrate to treat *purpura fulminans* and thromboembolic events in severe congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost.* Jul 2016 4;116(1):58-68.

⁹ Résultats de l'étude non publiés ; CSR soumis par le laboratoire

concernaient pas spécifiquement les effets de la prophylaxie à long terme et sont décrites à titre indicatif ;

- **trois études observationnelles rétrospectives de phase IV :**
 - **l'étude 400501¹⁰** réalisée en 2005, dont l'objectif était de décrire les caractéristiques démographiques des patients atteints de déficit sévère et de la maladie, ainsi que d'évaluer l'efficacité et la tolérance du concentré de protéine C humaine chez 11 patients traités dans le cadre de l' « Emergency Use Investigational New Drug (EUIND) » ; Les données disponibles sur la prophylaxie à long terme sont limitées ;
 - **la publication de l'étude de Minford et al., 2014¹¹**, dont l'objectif était de décrire l'utilisation du traitement, son efficacité et sa tolérance ; réalisée à partir des dossiers médicaux de 14 patients atteints de déficit sévère en protéine C dont 11 traités par prophylaxie à long terme ;
 - **la publication de l'étude de Moritz et al., 2002¹²**, réalisée à partir de données issues d'études de cas en Europe (hors France) et aux États-Unis, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du concentré de protéine C humaine chez 22 patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C, dans le traitement des épisodes aigus et en prophylaxie dont 9 patients en prophylaxie à long terme ;
- **une enquête menée auprès de médecins** sur la prescription et l'utilisation en vie réelle de CEPROTIN (protéine C humaine) : l'étude TAK-662-5001¹³, présentée à titre indicatif ;
- **11 études de cas** supplémentaires. Compte tenu de leur faible niveau de preuve, ces données n'ont pas été présentées dans cet avis ;
- **des données issues d'études qui étaient en cours lors de l'évaluation par la Commission** de la Transparence pour l'inscription de CEPROTIN (protéine C humaine) en novembre 2001¹⁴ :
 - **une étude de pharmacocinétique (IMAG-098)** réalisée entre 1999 et 2003, en ouvert, non randomisée, multicentrique, aux Etats-Unis, chez 13 patients atteints d'un déficit congénital en protéine C (homozygotes ou doubles hétérozygotes) asymptomatiques et sans traitement depuis 30-36h ; étant donné l'objectif de l'étude pharmacocinétique, cette étude n'est pas retenue ;
 - **la mise à jour des données issues d'une compilation de résultats rétrospectifs** ; au total, 79 patients dont 22 atteints de déficit congénital sévère en protéine C ont été inclus ; au vu de leur faible niveau de preuve et de l'absence de données sur la prophylaxie à long terme, les données d'efficacité ne sont pas détaillées dans cet avis.

¹⁰ Résultats de l'étude non publiés ; CSR soumis par le laboratoire

¹¹ Minford A, Behnisch W, Brons P, David M, Gomez Gomez N, Hertfelder HJ, et al. Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency - experience from 12 centres. Br J Haematol. Fev 2014 ; 164(3) ; 414-21.

¹² Moritz B, Rogy S, Tonetta S, Schwarz HP, Ehrlich H and the CEPROTIN Study Group. Efficacy and Safety of a High Purity Protein C Concentrate in the Management of Patients with severe Congenital Protein C Deficiency. 31st Hemophilia Symposium Hamburg 2000 pp 101-109.

¹³ Résultats de l'étude non publiés ; CSR soumis par le laboratoire

¹⁴ Avis de la Haute Autorité de Santé CEPROTIN 2001. Disponible sur [CEPROTIN \(Proteine C humaine\) - avis du 21112001](#) (consulté en juin 2023)

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude pivot de phase II/III 400101¹⁵

Méthode

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de **phase II/III, multicentrique (13 centres aux Etats-Unis), comparative versus cohorte historique (partie 1), simple bras, ouverte**, dont les objectifs étaient de démontrer l'efficacité et la tolérance d'un concentré de protéine C humaine chez les patients atteints d'un **déficit congénital sévère en protéine C** dans les indications suivantes selon 3 parties distinctes :

- **partie 1 : traitement des épisodes thrombotiques aigus** tels que par exemple le *purpura fulminans* (PF), la nécrose cutanée induite par la coumarine (NCIC) ou autres événements thromboemboliques ; **détaillé à titre informatif (sur le critère de jugement principal) mais ne fait pas l'objet de l'extension d'indication évaluée** ;
- **partie 2 : prophylaxie à court terme des épisodes thromboemboliques aigus**, lors d'interventions chirurgicales, de période de post-partum et d'initiation d'un traitement anticoagulant oral ou parentéral ; les résultats ne seront pas détaillés dans cet avis car ils ne concernent pas l'extension d'indication évaluée) et ;
- **partie 3 : prophylaxie à long terme (durée de 204,1 jours) des épisodes thromboemboliques aigus (indication qui fait l'objet de ce présent avis).**

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- pour les patients âgés de 6 mois ou moins : avoir un diagnostic de déficit congénital sévère en protéine C, avec une activité documentée de protéine C fonctionnelle < 20% du seuil normal. Si un diagnostic génétique n'était pas disponible avant le début du traitement à l'essai, des antécédents familiaux documentés de déficit en protéine C étaient requis,
- pour les patients âgés de plus de 6 mois : diagnostic confirmé de déficit congénital sévère en protéine C, c'est-à-dire :
 - soit par une analyse génétique du déficit congénital sévère (homozygote ou hétérozygote composite) en protéine C,
 - soit par des antécédents familiaux documentés de déficit en protéine C ET une activité de protéine C fonctionnel documentée < 20% du seuil normal alors que le patient était asymptomatique et ne recevait pas de traitement par un anticoagulant oral.

Les critères d'inclusion spécifiques à la partie 1 de l'étude étaient : diagnostic de PF (lésions purpuriques cutanées caractéristiques impliquant érythème, induration et douleur) ou de NCIC, et/ou diagnostic d'un épisode thromboembolique aigu incluant la détermination de la localisation du thrombus.

Les critères d'inclusion spécifiques à la partie 2 de l'étude étaient :

- les patients nécessitant un traitement par concentré de protéine C dans le cadre d'une prophylaxie à court terme pour des interventions chirurgicales, pendant la période post-partum ou pour l'instauration d'un traitement anticoagulant par voie orale ou parentérale ;
- les patients devaient être dans un état asymptomatique avant le traitement, défini par l'absence de tout signe/symptôme de thrombose.

Les critères d'inclusion spécifiques à la partie 3 de l'étude étaient :

- en phase asymptomatique avant le traitement dans le cadre de la partie 3 de l'étude, défini par l'absence de tout signe/symptôme de thrombose ;

¹⁵ Les résultats de la partie 3 de cette étude n'ont pas été publiés.

- il est à noter qu'un amendement a été réalisé en date du 21/06/2004 stipulant que :
 - seuls les nourrissons âgés de ≤ 6 mois pouvaient être inclus dans la partie 3, et
 - la durée cumulative de traitement à long terme par concentré de protéine C humaine dans cette partie était limitée à 6 mois.

Cet amendement au protocole avait pour objectif de clôturer la partie 3 de l'étude. **À noter qu'un seul patient a été inclus dans la partie 3 de l'étude après l'instauration de cet amendement.**

Il est à noter qu'initialement les patients éligibles pour la troisième partie de l'étude étaient des patients : (a) ayant connu 3 échecs (à savoir 3 épisodes thrombotiques) de traitement anticoagulant (oral ou parentéral) au cours de la partie 1 (avec un INR documenté $\geq 2,5$, TCA $> 2,5$ du contrôle ou anti-Xa $> 2,5$ du contrôle ; (b) avait une contre-indication documentée à un traitement anticoagulant ou ; (c) était sous prophylaxie à long terme par traitement par protéine C dans une autre étude ou dans le cadre d'un contexte d'urgence avant d'être inclus dans cette étude.

L'étude a débuté le 22/08/2003 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 17/03/2005 (date de l'extraction).

Traitements reçus

Partie 1 : Dès l'apparition d'un événement aigu, le patient devait recevoir une perfusion de concentré de protéine C à la dose de 120 UI/kg de poids corporel. Cette perfusion initiale devait être suivie de 3 perfusions de 60 UI/kg de poids corporel à un intervalle de 6 heures. Le traitement devait se poursuivre jusqu'à la résolution complète de toutes les lésions non nécrotiques, la cicatrisation des lésions nécrotiques et/ou la stabilisation des thrombus.

Partie 3 : La posologie était déterminée par l'investigateur pour chaque patient dans l'objectif d'obtenir des activités résiduelles (pré-injection) de protéine C avant administration du traitement d'au moins 25% du seuil normal (10% chez les patients traités par anticoagulant à long terme). Les 3 premières doses étaient administrées à l'hôpital. Pour chacune des 3 doses, l'activité résiduelle de protéine C pré-injection, ainsi que l'activité de protéine C 15 minutes après l'injection, étaient évaluées par rapport à l'objectif susmentionné, et la dose ou la fréquence des injections étaient réajustées si nécessaire (objectif non atteint avant d'avoir réalisé les 2 dernières injections). Le cas échéant, le patient recevait à nouveau 3 administrations avec la nouvelle posologie, et ainsi de suite jusqu'à obtenir un schéma posologique stable avec un taux de protéine C adéquat. Une fois ce schéma posologique obtenu, le patient pouvait continuer à être traité à domicile, avec la même dose et la même fréquence. Par la suite, le taux de protéine C était évalué tous les 2 mois (± 2 semaines) pour vérifier que la posologie est toujours adaptée.

Les autres traitements concomitants étaient autorisés durant cette partie 3 de l'étude (notamment anticoagulants oraux ou par voie parentérale).

Critère de jugement principal (uniquement la partie 1 concernant le traitement des épisodes aigus) : Il s'agissait de l'évaluation de l'efficacité du traitement sur l'épisode. L'évaluation de l'efficacité du traitement sur l'épisode était définie de la façon suivante :

- efficace = stabilisation et régression de la lésion cutanée, ou stabilisation de la thrombose),
- efficace avec complications = traitement efficace causant un événement indésirable interférant avec la posologie du traitement, menant à l'arrêt du traitement, ou induisant une infection virale pathologique),
- non traités efficacement = autre situation.

Principaux critères de jugement secondaires exploratoires de la partie 3 (prophylaxie à long terme - extension d'indication évaluée dans cet avis)

- Nombre d'épisodes de *purpura fulminans* et/ou d'épisodes thrombotiques survenu au cours de la période de traitement prophylactique à long terme ;
- Pourcentage de patients présentant un handicap à long terme tel qu'une amputation, évalué par un examen clinique à l'inclusion, à 12 et 24 mois et à la fin de l'étude.

À noter que les critères de jugement secondaires de tolérance concernaient les 3 parties.

Méthode d'analyse statistique

En raison de la rareté de la maladie, **aucune taille minimale d'échantillon n'a été spécifiée pour cette étude**. Le nombre prévu de patients à recruter était d'environ 15 à 20 sur une période de 2 ans.

Pour la partie 1 :

- la comparaison des résultats du critère de jugement principal avec ceux de la cohorte historique est distincte suivant qu'il s'agisse des lésions cutanées ou des autres événements thromboemboliques vasculaires. L'évaluation du traitement (efficace, efficace avec complications et inefficace) a été analysée en tant que données catégorielles ordonnées à l'aide du test de somme de rang exact de Wilcoxon.
- Par ailleurs, les tests ont été hiérarchisés avec :
 - d'abord l'analyse des résultats pour les lésions cutanées,
 - puis, en cas de résultats non significatifs, l'analyse des résultats pour les autres événements thromboemboliques.

Les analyses ont été réalisées avec un risque α bilatéral de 5%.

Pour la partie 3 :

La fréquence des épisodes de *purpura fulminans* et/ou des épisodes thrombotiques a été calculée pour chaque mois à l'aide d'une régression de Poisson, avec des estimations ponctuelles distinctes et des intervalles de confiance à 95 %, pour tenir compte des différentes durées de traitement prophylactique entre chaque patient. **Les résultats restent exploratoires pour cette partie.**

Résultats

Population de l'étude

Au total, **18 patients ont été inclus dans l'étude, dont 15 qui ont reçu le médicament à l'étude.**

- Partie 1 : 11 patients analysés pour l'efficacité et la sécurité
- Partie 2 : 3 patients analysés pour l'efficacité et la sécurité
- Partie 3 : 8 patients analysés pour l'efficacité et la sécurité

L'âge moyen des patients **dans la partie 1** est 10,5 ans.

Dans la partie 3, l'âge moyen était 4,7 ans et l'âge médian 2,8 ans [min-max : 0-21,7]. À noter que seulement 1 patient a été inclus dans la partie 3 de l'étude après l'instauration de l'amendement 1. Au final, 6 patients sur les 8 inclus dans cette partie étaient âgés de plus de 6 mois. Le déficit sévère en protéine C était lié à un génotype homozygote chez un (12 %) patient, hétérozygote composite chez 5 (63 %), et de génotype inconnu chez 2 patients (25 %). Les patients ont reçu une dose moyenne totale de traitement de 17 870,3 UI pour les 8 patients ayant reçu un traitement prophylactique à long terme. Tous les patients, sauf un, recevaient en association à la protéine C un anticoagulant dont une

héparine en prophylaxie à long terme (un seul patient était traité par AVK pendant 4 jours après le traitement au long court par la protéine C).

Évaluation dans le traitement des épisodes thrombotiques aigus : résultats sur le critère de jugement principal de la Partie 1 (ne faisant pas l'objet de l'extension d'indication évaluée)

Au total, 24 épisodes ont été rapportés comportant des *purpura fulminans*, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thromboemboliques chez les 11 patients inclus.

En ce qui concerne le critère de jugement sur les épisodes comprenant les *purpura fulminans* et de nécrose cutanée induite par la coumarine 19 épisodes ont été rapportés. Parmi ces épisodes : le concentré de protéine C humaine utilisé chez les patients durant la phase 1 a été jugé :

- « efficace » pour 18 (95%) épisodes,
- et « efficace avec complication » pour 1 (5%) épisode.

Dans la cohorte historique (n=23), le traitement conventionnel a été jugé :

- « efficace » pour 12 (52 %) épisodes,
- « efficace avec complications » pour 8 (35%) épisodes,
- et « inefficace » pour 3 (13,0%) épisodes.

Au final, la différence d'efficacité, en comparaison avec la cohorte historique, était significativement en faveur du concentré de protéine C humaine (p=0,0032).

Ainsi, du fait de la significativité de ces résultats, l'analyse de l'efficacité du traitement pour les autres épisodes thromboemboliques vasculaires n'a pas été réalisée, conformément au protocole.

Évaluation dans la prophylaxie au long cours des épisodes thrombotiques aigus : résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires de la Partie 3

La durée moyenne de la prophylaxie a été de 204,1 jours (Min-Max : 42-338), soit environ 7 mois.

Aucun épisode de *purpura fulminans* et/ou d'épisodes thrombotiques n'a été rapporté chez les patients évalués.

À noter que parmi les 8 patients inclus dans la partie 3, 4 patients recevaient initialement un traitement « à la demande » dans les parties 1 (traitement des épisodes aigus) et 2 (prophylaxie à court terme) de l'étude avant d'initier le traitement prophylactique à long terme. À titre informatif, pour ces 4 patients, un total de 13 épisodes avait été rapporté au cours des parties 1 et 2, soit une fréquence de 0,49 épisode par mois.

La survenue d'un épisode a été observée dans le mois (maximum 32 jours) ayant suivi la sortie de la partie 3 de l'étude chez quatre patients ayant terminé, selon le protocole, le traitement prophylactique à long terme.

Il est à noter qu'aucun changement majeur n'a été observé en termes d'handicap à long terme (amputation ou déficience visuelle).

Qualité de vie

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

3.3 Profil de tolérance

Au cours de la partie 3 de l'étude pivot de phase II/III 400101, la durée de traitement médiane était de 183 jours pour les administrations à domicile. Il est à noter que les EI n'ont pas été distinguées selon le type de prophylaxie.

Au cours de l'étude (toutes parties confondues), tous les patients ont rapporté au moins un EI non grave. Parmi ceux-ci, 40% ont eu au moins un EI sévère. Le déficit en protéine C est l'EI non grave le plus fréquent, rapporté chez 7 (46,7%) patients. Parmi les autres EI les plus fréquemment rapportés, la fièvre et les infections des voies respiratoires supérieures étaient survenus chez 6 (40,0%) patients. L'anémie, les contusions, la douleur d'un membre, la congestion nasale, la rhinorrhée et l'érythème ont chacun été rapportés chez 5 (33,3%) patients. Les autres EI non graves ont été rapportés chez 4 patients ou moins.

Au total, 35 EIG sont survenus chez 9 patients de l'étude ayant reçu le traitement. Les EIG les plus fréquemment rapportés ($n \geq 2$ EIG) étaient le déficit en protéine C ($n=9$), la fièvre ($n=4$), et la déshydratation ($n=3$), ainsi que les infections et l'anorexie ($n=2$). Aucun EIG n'a été jugé comme relié au traitement par concentré de protéine C humaine.

Un patient est décédé dans la partie 3 de l'étude d'un arrêt respiratoire secondaire à une détresse respiratoire progressive. Ce décès a été jugé non relié au concentré de protéine C humaine.

Les résultats de tolérance de la compilation de résultats rétrospectifs examinée en 2001 par la Commission ont répertorié 84 EI chez 34 patients tels que événements thrombotiques et de saignement, des céphalées, de la fièvre, des douleurs de différents types et des nécroses tissulaires. Au total, 8 patients sont décédés durant le suivi, dont les causes sont collapsus cardiovasculaires [2 patients], hémorragie pulmonaire, thrombose sévère, complications de lésions cérébrales, insuffisance hépatique aiguë sévère et défaillance multiviscérale, syndrome de détresse respiratoire aiguë, complications de maladie veino-occlusive sévère.

Les résultats de tolérance de l'étude IMAG-098 ont rapporté un total de 282 EI chez 11 patients au cours de l'étude, dont plus de la moitié (154 EI) chez le même patient traité sur une période longue (4 ans). Les EI les plus fréquents appartenaient aux Classes de Système d'Organe (SOC) des infections et infestations (55 EI), des affections gastrointestinales (41 EI), des affections de la peau et du tissu sous-cutané (29 EI) ainsi que des affections du système nerveux (26 EI). A noter qu'aucune transmission virale ou de développement d'anticorps anti-protéine C n'a été rapporté. Aucun décès n'est survenu durant l'étude.

D'après le PBRER couvrant la période du 1er août 2021 au 31 juillet 2022, CEPROTIN (protéine C humaine) a obtenu sa première AMM dans l'Union Européenne le 16 juillet 2001 et est désormais autorisé dans 42 pays.

Entre la première mise sur le marché de CEPROTIN (protéine C humaine) le 16 juillet 2001 et le 31 juillet 2022, l'exposition cumulée au cours d'essais cliniques a été de 72 patients. L'exposition post-commercialisation pour la période de référence couverte par le PBRER (1er août 2021 au 31 juillet 2022) est estimée à 30 966 137 UI, correspondant à 12 386 jours de traitement. L'exposition post-commercialisation cumulative depuis la première mise sur le marché de CEPROTIN (protéine C humaine) (16 juillet 2001) est estimée à 444 267 221 UI, correspondant à 177 707 jours de traitement.

Depuis la première AMM le 16 juillet 2001 et jusqu'au 31 juillet 2022, un total cumulé de 185 EI a été rapporté spontanément, dont 80 graves. De plus, 16 EI graves ont été rapportés à partir des données post-commercialisation non interventionnelles et issues des rapports provenant d'autres sources. Au total, les EI rapportés spontanément les plus fréquents concernaient les termes de SOC suivants : les troubles généraux et anomalies au site d'administration (60 EI dont 24 graves), les lésions,

intoxications et complications d'interventions (43 EI dont 4 graves), et les infections et infestations (18 EI dont 13 graves).

Le résumé des risques du PGR (version 2.0, 24/03/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés ou aux protéines de souris ou à l'héparine.
Risques importants potentiels	– Episodes de saignement, – Risque de transmission d'agents infectieux, – Développement d'anticorps anti-protéine C, – Thrombopénie induite par l'héparine.
Informations manquantes	– Les effets de CEPROTIN (protéine C humaine) sur la fertilité, la grossesse et la lactation n'ont pas été établis au cours d'essais cliniques, – Il n'y a aucune donnée clinique sur l'utilisation de CEPROTIN (protéine C humaine) chez des patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, – Il n'y a aucune donnée clinique sur l'utilisation de CEPROTIN (protéine C humaine) chez des patients âgés de 65 ans ou plus.

Les données issues du RCP sont les suivantes :

« Résumé du profil de sécurité

Comme avec tout produit administré par voie intraveineuse, des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité, tels que : œdème de Quincke, brûlures et démangeaisons au point d'injection, frissons, rougeurs, rash, prurit, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements et respiration sifflante. Il faut recommander aux patients de contacter immédiatement leur médecin si ces symptômes apparaissent (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Au cours des études cliniques menées sur CEPROTIN (protéine C humaine), un total de 3 effets indésirables non graves ont été rapportés chez 1 des 67 patients inclus (rash et prurit (classés en hypersensibilité), et étourdissement). Au total, 6 375 administrations de CEPROTIN (protéine C humaine) ont été effectuées.

Expérience post-commercialisation

Après la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés et la fréquence de ces effets indésirables est indéterminée :

Affections psychiatriques : agitation

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réaction au site de l'injection »

3.4 Données d'utilisation (hors France)

3.4.1 Études observationnelles

L'étude observationnelle 400701 prospective et rétrospective de phase IV, non comparative, avait pour l'objectif de collecter des données sur le concentré de protéine C humaine, sa tolérance et de décrire son utilisation en vie réelle, réalisée entre 2010 et 2015 dans 26 centres en Europe (hors France) et aux États-Unis. Pour être inclus, les patients devaient recevoir un traitement par CEPROTIN (protéine C humaine) quelle que soit la situation clinique.

Les patients étaient classés en fonction de la situation clinique : traitement d'un événement aigu tel qu'un PF ; prophylaxie à court terme et prophylaxie à long terme > 3 mois chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

Au total, 43 patients ont été inclus dans l'étude dont 25 atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C, et 18 atteints d'un déficit acquis sévère en protéine C. **Parmi les 25 patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C, 19 patients ont été traités en prophylaxie à long terme (> 3 mois), avec une durée de 40,2 mois.** Parmi les 19 patients inclus atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C traités en prophylaxie à long terme, près de la moitié (47,4%) étaient des enfants âgés de 2 à 12 ans, 36,8% des adultes, 10,5 % des adolescents âgés de 12 à 18 ans et 5,3 % des jeunes enfants âgés de 1 mois à 2 ans. La durée de la maladie au moment du diagnostic chez les patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C était en médiane de 14 ans (min-max : 0,1 - 27), et l'âge des patients lors du diagnostic était en moyenne de 1,9 ans. La maladie avait été diagnostiquée chez 18 (52,9%) patients lors d'un événement thromboembolique (majoritairement des thromboses veineuses profondes [n=5], des coagulations intravasculaires disséminées [n=3] et des thromboses macro vasculaires [n=3]), et chez 16 (47,1 %) patients par un *purpura fulminans*. Le déficit en protéine C était de génotype homozygote chez 12 (48,0 %) patients, hétérozygote composite chez 7 (28,0 %) et de génotype inconnu chez 6 (24,0 %) patients. Il était de type 1 chez la majorité des patients (20 patients, 80,0 %), de type 2 chez 2 (8,0 %) patients et de type inconnu chez 3 (12,0 %) patients. Enfin, l'activité médiane de protéine C à l'inclusion était de 2,5 % par rapport à la valeur normale. Au total, 38,1 % des patients ont reçu CEPROTIN (protéine C humaine) en sous cutanée.

Au cours de l'étude, 22 (88,0%) patients ont rapporté au moins un EI. Les plus fréquents étaient le *purpura fulminans* survenus chez 5 (20,0 %) patients, la fièvre et les infections des voies respiratoires supérieures survenus chez 4 patients (16,0 %), ainsi que la pharyngite à streptocoque, la sinusite et la constipation survenus chez 3 patients (12,0 %) chacune. Au total, 6 (27,3 %) patients ont rapportés des EI sévères au cours de l'étude. Treize (52,0 %) patients ont présenté au moins un EIG. Les plus fréquents étaient le *purpura fulminans* chez 3 (12,0 %) patients, la pneumonie et les infections des voies respiratoires supérieures survenus chez 2 (8,0 %) patients chacune.

L'étude observationnelle 400501 rétrospective de phase IV avait pour objectif de décrire les caractéristiques démographiques et de la maladie, ainsi que d'évaluer l'efficacité et la tolérance du concentré de protéine C humaine chez les patients traités dans le cadre de « l'Emergency Use Investigational New Drug » (EUIND), réalisée en 2005 dans **10 centres aux Etats-Unis**. Pour être inclus, les patients devaient être atteint d'un déficit congénital sévère en protéine C et traité par un concentré de protéine C humaine.

Au total, 11 patients ont été inclus dans l'étude, dont 9 avaient moins de 9 ans, un patient était âgé de 17,3 ans et un patient était un adulte âgé de 23,8 ans. Au cours de l'étude, 21 cures (une cure pouvant contenir plusieurs administrations) par concentré de protéine C humaine ont été administrées à l'ensemble des patients qui pouvaient avoir plusieurs épisodes. La durée de chaque cure était comprise entre 21 et 2134 jours. Au total, 10 patients étaient concernés par une prophylaxie de plus de 90 jours, dont 7 d'une durée de plus d'un an. Il est à noter qu'au cours de l'étude, 28 épisodes aigus sont survenus chez les 11 patients inclus et ont été traités par concentré de protéine C humaine, excepté un cas. Le temps de résolution était compris entre 0 et 46 jours. Concernant la prophylaxie à long terme d'une durée de plus de 90 jours, aucun épisode n'a été rapporté à l'exception d'un patient.

Les études issues de la littérature ont inclus :

- Minford et al., 2014 : 14 patients atteints de déficit sévère en protéine C et **11 ayant été traités en prophylaxie à long terme** par concentré de protéine C humaine par voie sous-cutanée, d'une durée allant jusqu'à 17 ans chez un patient ; à titre indicatif, 6 épisodes chez 1 patient sont survenus lors d'interdoses (5 lésions cutanées réversibles à la perfusion suivante et 1 *purpura fulminans* lors d'un allongement d'une période d'interdose) ;

- Moritz et al., 2002 : 22 patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C, dans le traitement des épisodes aigus et en prophylaxie dont **9 patients en prophylaxie à long terme** jusqu'à 7 ans ; seuls 3 patients ont reçu une administration par voie intraveineuse ; à titre indicatif, 7 patients ont été évaluables, 3 épisodes sont survenus chez 2 patients.

3.4.2 Une enquête : l'étude TAK-662-5001

Une enquête a été menée auprès de 58 médecins identifiées sur la prescription et l'utilisation en vie réelle de CEPROTIN (protéine C humaine) par voie sous-cutanée ou intraveineuse, comme traitement de prophylaxie à long terme chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C en Europe (France non inclus) et aux Etats-Unis. Elle a été réalisée entre le 20/09/2021 et le 20/10/2021.

Au total, 19 médecins ont été inclus. Le nombre d'années d'expérience dans le traitement actif de patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C étaient en moyenne de 14 années environ. Les spécialités médicales les plus représentées parmi les médecins participants étaient l'hématologie (thrombose/coagulation) (63,2%), l'hématologie (coagulopathie congénitale) (57,9%), et la pédiatrie/néonatalogie (52,6%).

Au total, 32 patients étaient traités par CEPROTIN (protéine C humaine), dont 24 (75,0%) en Europe et 8 (25,0%) aux Etats-Unis. Un tiers (34,4%) étaient âgés de 5 ans ou moins, environ un quart étaient âgés de 13 à 18 ans (28,1%) ou de 19 ans et plus (25,0%) et les autres patients (12,5%) étaient âgés de 6 à 12 ans. Parmi lesquels, 23 (71,9%) avaient reçu CEPROTIN (protéine C humaine) dans le cadre d'une prophylaxie à long terme, dont 16 (69,6%) en intraveineux et 12 (52,2%) en sous-cutané. La moitié des patients avaient reçu des antagonistes de la vitamine K en traitement prophylactique à long terme. Le traitement a été arrêté chez 10 patients (43,5%) ; la raison de l'arrêt du traitement était le passage à un traitement anticoagulant, en général la warfarine.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

CEPROTIN (protéine C humaine) 500UI/5 mL et 1000UI/10 mL, poudre et solvant pour solution injectable est une protéine C humaine provenant de plasma humain purifié par des anticorps monoclonaux de souris. Cette protéine C concentrée permet un usage par voie intraveineuse et dans des cas exceptionnels, par voie sous-cutanée.

Elle est désormais indiquée depuis décembre 2022 pour la **prophylaxie et le traitement des purpura fulminans, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C**. L'évolution du libellé de l'AMM par rapport à l'AMM initiale datant de 2001 a conduit à :

- élargir à une prophylaxie à long terme quelle que soit la situation clinique indiquée, en supprimant la mention « à court » terme ;
- rajouter les événements thrombotiques veineux pour le traitement et la prophylaxie,

L'objet de la demande du laboratoire porte sur la prophylaxie à long terme des *purpura fulminans*, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques.

Pour rappel, lors de l'examen initial en 2001 par la Commission (SMR important et ASMR majeure (niveau I) par rapport au plasma frais congelé), l'indication évaluée était : « CEPROTIN est indiqué dans les *purpura fulminans* et les nécroses cutanées induites par coumarin¹⁶ chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C. De plus, CEPROTIN est indiqué pour la prophylaxie à court terme chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C lorsque l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont présentes :

- Lors d'opération chirurgicale ou de traitement invasif imminent
- À l'instauration d'un traitement par coumarin
- Lorsque le traitement par « coumarin » est insuffisant
- Lorsque le traitement par « coumarin » est impossible ».

À ce jour, l'indication dans le traitement et la prophylaxie à court terme des événements thrombotiques veineux n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission.

La demande d'extension d'indication dans la prophylaxie à long terme repose essentiellement sur des données observationnelles et sur une étude pivot de phase II/III (400101) multicentrique, non randomisée, en ouvert, réalisée en 3 parties. La 3^{ème} partie de cette étude concernait la nouvelle indication examinée par la Commission, à savoir la prophylaxie à long terme. Dans cette partie, 8 patients traités par CEPROTIN (protéine C humaine) pour une prophylaxie à long terme ont été inclus. Au vu de la méthodologie de l'étude, les résultats issus de cette partie sont purement descriptifs et exploratoires. La durée moyenne de la prophylaxie était de 204,1 jours (Min-Max : 42-338), durant laquelle aucun épisode de *purpura fulminans* et/ou d'épisode thrombotique n'a été rapporté.

En ce qui concerne la tolérance, les EIG les plus fréquemment rapportés dans l'étude pivot 400101, (n ≥ 2 EIG) ont été la déficience en protéine C (n=9), la fièvre n (=4), et la déshydratation (n=3), ainsi que les infections et l'anorexie. Il est à noter qu'un patient est décédé dans la partie 3 de cette étude d'un arrêt respiratoire secondaire à une détresse respiratoire progressive, ce qui a été jugé non relié au concentré de protéine C humaine par le laboratoire.

Les études observationnelles ont inclus des patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C : 25 dont 19 patients traités en prophylaxie à long terme (> 3 mois), par voie sous-cutanée, avec une durée de 40,2 mois dans l'étude 400701; et 11 patients traités d'une durée de suivi hétérogène entre 21 et 2 134 jours (dont 9 de moins de 9 ans, un de 17,3 ans et un patient adulte âgé de 23,8 ans) dans l'étude 400501. Les résultats descriptifs sur l'utilisation de CEPROTIN (protéine C humaine) en prophylaxie à long terme ont été cohérents avec l'étude pivot du fait notamment qu'aucun épisode n'a été rapporté, à l'exception d'un patient dans de l'étude 400501. À noter que les résultats de l'étude 400701 n'étaient pas spécifiques à un traitement prophylactique à long terme. Les conclusions des auteurs des études issues de la littérature ont été en faveur d'un intérêt de la prophylaxie à long terme de CEPROTIN (protéine C humaine) notamment en sous cutanée et en association à un traitement anti-coagulant.

Les principaux sujets de préoccupation en matière de tolérance sont (risques importants identifiés dans le PGR) :

- Risques importants identifiés : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés ou aux protéines de souris ou à l'héparine,
- Risques importants potentiels :
 - Épisodes de saignement,

¹⁶ CEPROTIN a obtenu une AMM européenne ; « coumarin » peut être traduit en français par : « **antivitamines K** dérivés de la coumarine ou coumariniques ».

- Risque de transmission d'agents infectieux,
- Développement d'anticorps anti-protéine C,
- Thrombopénie induite par l'héparine.

Bien que les données semblent être en faveur d'une efficacité de CEPROTIN (protéine C humaine) en prophylaxie à long terme en fonction des données disponibles, et d'un profil de tolérance acceptable, la portée de ces résultats est limitée par les réserves suivantes :

- les données cliniques permettant de documenter l'efficacité et la tolérance qui sont à ce jour très limitées au vu du faible niveau de preuve (étude en ouvert, non randomisée, ...) ; avec des courtes durées (environ 7 mois dans l'étude 400101) et de faibles effectifs ; en partie justifiés par la rareté de la maladie ;
- les schémas de prophylaxie rapportés très variables en termes de posologie, de rythme de perfusion et de voies d'administration selon les études fournies ;
- le manque de données en termes de tolérance en cas d'association avec des anticoagulants ;
- des incertitudes qui persistent en termes de tolérance sur l'utilisation au long cours de CEPROTIN (protéine C humaine) tel que le risque d'hypersensibilité.

Compte tenu des données d'efficacité, de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire de CEPROTIN (protéine C humaine) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation, à savoir la prophylaxie à long terme :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Les stratégies thérapeutiques des DCSPC reposent sur quatre démarches :

- prophylaxie seule par injection de concentrés en PC pour obtenir des taux résiduels >25% ;
- traitement anticoagulant per os, généralement de type AVK avec une cible plus élevée que la cible habituelle ;
- traitement anticoagulant avec les posologies et/ou cible habituelles associé une prophylaxie par perfusion de PC moins importante en termes de dose et/ou rythme que la prophylaxie seule ;
- transplantation hépatique qui est une alternative exceptionnelle de par sa complexité et des risques inhérents.

Ainsi, malgré le faible niveau de preuve des données fournies et les incertitudes qui en découlent sur l'efficacité et la tolérance au long terme, la Commission considère que CEPROTIN (protéine C humaine) est un traitement prophylactique à long terme de 1^{ère} intention afin d'éviter le risque de *purpura fulminans*, de nécroses cutanées induites par la coumarine et de événements thrombotiques veineux, chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C et ne présentant pas de complications d'accès des voies veineuses. Il est impératif qu'un contrôle de l'accès de la voie veineuse soit réalisé régulièrement.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Les comparateurs cliniquement pertinents de CEPROTIN (protéine C humaine) 500 UI/5 mL et 1000 UI/10 mL sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important compte tenu des résultats des études disponibles en faveur de l'efficacité de la protéine C humaine en prophylaxie à long terme des épisodes thrombotiques chez les patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C, et ce, malgré l'absence de données robustes et démonstratives (critère de jugement exploratoire de l'étude pivot et études observationnelles).
- Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles en prophylaxie à long terme chez les patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C (cf. 5.1).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence très faible ;
- du besoin médical partiellement couvert par les concentrés de protéine C en hors AMM ;
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - avec un impact supplémentaire de CEPROTIN (protéine C humaine) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie qui n'est à ce jour pas démontré, mais pour lequel la Commission souligne l'effort de développement dans une maladie très rare qui vient encadrer un usage hors AMM cité dans des recommandations ;
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient ;

CEPROTIN (protéine C humaine) 500UI/5 et 1000UI/10 mL poudre et solvant pour solution injectable 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 CEPROTIN (protéine C humaine) 500 UI/5 mL, et 1000 UI/10 mL poudre et solvant pour solution injectable, est important dans la prophylaxie à long terme des *purpura fulminans*, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription CEPROTIN (protéine C humaine) 500 UI/5 mL et 1000 UI/10 mL, poudre et solvant pour solution injectable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication prophylaxie à long terme des *purpura fulminans*, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C, et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données suggérant l'efficacité de CEPROTIN (protéine C humaine) en prophylaxie à long terme des épisodes thrombotiques aigus chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C, compte tenu de l'absence d'épisodes de *purpura fulminans* et d'épisodes thrombotiques observés dans l'étude au cours de la période sous prophylaxie d'une durée moyenne de 7 mois (critère de jugement exploratoire de l'étude de phase II/III - 400101 - partie 3),
- le profil de tolérance déjà connu et considéré acceptable,
- le besoin médical partiellement couvert par les concentrés de protéine C disponibles utilisés hors AMM dans cette indication,

mais du fait :

- du faible niveau de preuve des données disponibles d'efficacité et de qualité de vie (étude descriptive, en ouvert, non randomisée, de courtes durées),
- des incertitudes en termes de tolérance au vu des données limitées au long cours dans les études fournies, dans un contexte où ce traitement peut être utilisé à vie,

la Commission de la Transparence considère que CEPROTIN (protéine C humaine) 500 UI/5 mL, et 1000 UI/10 mL poudre et solvant pour solution injectable apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la prophylaxie à long terme des *purpura fulminans*, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C.

5.5 Population cible

La population cible de CEPROTIN (protéine C humaine) en prophylaxie à long terme correspond aux patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C.

Les DCSPC concernent théoriquement 1 naissance sur 250 000 à 4 millions selon les études⁶.

Pour rappel, en 2001, la Commission avait estimé que : « En l'absence de données épidémiologiques quantitatives précises sur la fréquence du déficit congénital en protéine C et compte tenu du caractère très ciblé de l'indication, la population cible de CEPROTIN est difficile à estimer. Dans ces conditions, on ne peut s'appuyer que sur des avis d'experts lesquels estiment la population susceptible d'être traitée par CEPROTIN à moins de 50 patients par an ».

Cependant, selon l'avis d'expert et de données récentes^{17,18}, le nombre de cas décrits est bien plus bas que les chiffres attendus, expliqué par les décès *in utero*, la mortalité néo- et périnatale et la difficulté du diagnostic. En France, il a été recensé en 2007, 8 patients avec des taux de PC <25% et nécessitant des injections de concentré en PC¹⁹.

Ainsi, en se basant sur l'estimation de 1 naissance sur 4 millions, la population cible de CEPROTIN (protéine C humaine) est de moins de 20 patients par an.

¹⁷ Manco-Johnson MJ, Bomgaars L, Palascak J, Shapiro A, Geil J, Fritsch S, et al. Efficacy and safety of protein C concentrate to treat *purpura fulminans* and thromboembolic events in severe congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost.* 4 juill 2016;116(1):58-68.

¹⁸ Dinarvand P, Moser KA. Protein C Deficiency. *Arch Pathol Lab Med.* oct 2019;143(10):1281-5.

¹⁹ Dreyfus M, Ladouzi A, Chambost H, Gruel Y, Tardy B, Ffrench P, et al. Treatment of inherited protein C deficiency by replacement therapy with the French purified plasma-derived protein C concentrate (PROTEXEL). *Vox Sang.* oct 2007;93(3):233-40.

À titre indicatif, selon les données du GERS Hôpital, entre mai 2022 et 2023, le nombre d'unités vendues est pour :

- PROTEXEL (protéine C humaine) 50 UI/ML : 2 163
- CEPROTIN (protéine C humaine) 500 UI/5ML : 282
- CEPROTIN (protéine C humaine) 1000 UI/10ML : 419

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.