



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Caplacizumab (Cablivi)

Indication : En combinaison avec un traitement par échange plasmatique et par immunosuppresseurs, dans le traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique acquis chez l'adulte.

Promoteur : Sanofi-Aventis Canada

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Cablivi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Cablivi en combinaison avec un traitement par échange plasmatisque (EP) et par immunosuppresseurs dans le traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique acquis (PTTa) chez l'adulte.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes issues d'essais cliniques n'arrivent pas à démontrer que Cablivi améliore la survie et la qualité de vie, diminue les lésions organiques ou prévient la récurrence du PTTa de façon durable. Bien que les résultats montrent que Cablivi réduit le délai de normalisation du taux de plaquettes comparativement au placebo chez les patients atteints de PTTa ayant reçu également un traitement par EP et par immunosuppresseurs, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS n'arrive pas à établir une corrélation entre cette observation et les résultats cliniques mentionnés précédemment.
- Des données probantes tirées d'une analyse intégrée d'essais cliniques et de plusieurs sources de données probantes du monde réel n'arrivent pas à démontrer clairement que Cablivi procure des bienfaits lorsqu'il est ajouté aux EP et aux immunosuppresseurs, en raison de limites associées à la méthodologie de l'analyse.
- À la lumière des données probantes examinées, on ne sait toujours pas si Cablivi répond aux besoins soulevés par les patients en ce qui concerne l'amélioration de la survie et de la qualité de vie, la prévention des complications, la réduction du besoin d'EP, et la prévention des récurrences.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le purpura thrombocytopénique thrombotique acquis?

Il s'agit d'une maladie rare du sang caractérisée par la formation de caillots dans les petits vaisseaux sanguins, qui entraîne une faible numération plaquettaire. En 2018, environ ■■■ patients ont reçu un traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique au Canada.

Besoins non comblés dans le traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique acquis

Chez certains patients, on n'observe pas de réponse aux traitements offerts à l'heure actuelle (EP et immunosuppression par des corticostéroïdes, avec



Résumé

ou sans rituximab); chez ces patients, se forment et persistent des caillots dans les petits vaisseaux sanguins persistent formation, ce qui entraîne des complications comme l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, des modifications de l'état mental, des lésions rénales, voire le décès. Chez d'autres patients, une réponse se produit au premier traitement, mais on observe ensuite une récurrence de la maladie. Dans ces deux groupes de patients, il existe un besoin non comblé d'options de traitement additionnelles qui prolongent la survie et préviennent les conséquences à court et à long terme de la formation de caillots sanguins.

Combien coûte Cablivi?

Le traitement par Cablivi devrait coûter annuellement environ 223 200 \$ par personne par épisode de PTTa, en plus du coût du traitement usuel.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser le caplacizumab en combinaison avec un traitement par échange plasmatique (EP) et par immunosuppresseurs dans le traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique acquis (PTTa) chez l'adulte.

Justification

Comme l'indique la recommandation finale du CCEM de 2020 concernant le caplacizumab, un essai clinique randomisé de phase III, mené à double insu (essai HERCULES; N = 145) auprès d'adultes atteints de PTTa recevant un traitement par EP et par immunosuppresseurs a montré qu'un traitement par le caplacizumab entraîne une réduction statistiquement significative du délai de normalisation de la numération plaquettaire. Cependant, le plan de cette étude ne permet pas d'évaluer l'effet du caplacizumab sur les résultats d'importance clinique comme la survie, la réduction des lésions organiques, le recours aux soins de santé ou les récurrences de PTTa à long terme. Compte tenu du mécanisme d'action du caplacizumab, le CCEM n'est pas parvenu à déterminer l'ampleur, sur le plan clinique, de la corrélation entre le délai de normalisation de la numération plaquettaire et les résultats cliniques susmentionnés. En outre, le délai médian avant la normalisation de la numération plaquettaire était de 2,69 jours pour le groupe du caplacizumab et de 2,88 jours dans le groupe placebo; l'importance clinique de la différence entre les groupes d'intervention était inconnue. Les données probantes soumises dans la demande de reconsidération et examinées par le CCEM sont issues d'autres études, notamment une étude de suivi à long terme (étude post-HERCULES; N = 104), une analyse intégrée effectuée à posteriori des données des essais HERCULES et TITAN (N = 220) et plusieurs études sur des données probantes du monde réel (DPMR). Les études examinées comportaient des limites méthodologiques qui ont empêché le CCEM de déterminer si le caplacizumab procurait une utilité d'importance clinique comparativement au seul traitement par EP et par immunosuppresseurs. De plus, aucune conclusion définitive sur les effets du caplacizumab sur la qualité de vie liée à la santé n'a pu être tirée de l'étude post-HERCULES en raison de la nature exploratoire des analyses, du devis ouvert de l'étude, d'un taux variable de données manquantes et de l'incertitude dans les propriétés des mesures révélées par les instruments pour les résultats rapportés par les patients atteints de PTTa.

Les patients expriment que la PTTa a des répercussions importantes sur leur qualité de vie et ils mentionnent le besoin de traitements efficaces qui prolongent la survie, améliorent la qualité de vie, préviennent les complications de la maladie, réduisent la fréquence de récurrence, diminuent le besoin de recourir à l'EP et s'accompagnent de moins d'effets secondaires. Même si on reconnaît le besoin d'autres options thérapeutiques efficaces chez cette population de patients, il persiste une incertitude quant à la capacité du caplacizumab de combler ces importants besoins thérapeutiques, compte tenu des limites associées aux données probantes examinées.

Points de discussion

- Le promoteur a présenté une demande de reconsidération de la recommandation initiale provisoire de ne pas rembourser de caplacizumab dans le traitement chez l'adulte du PTTa, en combinaison avec un traitement par EP et par immunosuppresseurs. Le CCEM se penche sur chacun des points soulevés par le promoteur dans sa demande.
- Au cours des réunions de premier examen et de reconsidération, le CCEM remarque que, si le PTTa est une maladie rare et grave, la nature de la maladie et l'administration des traitements actuellement offerts ne permettent pas de mener des essais randomisés dont le plan est robuste. Au cours de la réunion de reconsidération, il est question des difficultés de recrutement des patients et de l'évaluation de critères d'importance clinique associés au PTTa, et de ce que, malgré ces contraintes, il serait possible de mener un essai randomisé bien conçu dans les régions où le caplacizumab ne fait pas partie du traitement usuel.
- Au cours des réunions de premier examen et de reconsidération, le CCEM il existe actuellement un besoin non comblé de traitements qui prolongent la survie des patients tout en prévenant les complications du PTTa, leurs séquelles et les incapacités qui pourraient en découler. Les cliniciens experts indiquent que ce besoin non comblé se trouve surtout chez les patients atteints de PTTa réfractaire ou récidivant et chez les patients en phase critique présentant des lésions des organes cibles. À la lumière des données probantes actuellement disponibles, le CCEM conclut que les données probantes sont insuffisantes pour appuyer une recommandation au sujet du sous-groupe de patients les plus susceptibles d'obtenir une réponse au traitement par le caplacizumab en combinaison avec un traitement par EP et par immunosuppresseurs.
- Parmi les résultats que les patients jugent importants, on trouve la réduction du risque et du taux de rechutes. Le plan et la durée de l'essai HERCULES sont insuffisants pour évaluer l'effet du caplacizumab sur le taux de rechute (soit une thrombocytopénie qui récidive après la période de 30 jours d'administration quotidienne du traitement par EP) au-delà de la durée de l'essai. L'étude post-HERCULES (une étude de suivi de trois ans menée auprès de patients ayant participé à l'essai HERCULES du début à la fin) s'est penchée sur la récurrence à long terme du PTTa chez les patients n'ayant pas connu de récurrence au cours de l'essai HERCULES ou avant le début de l'étude post-HERCULES (c.-à-d. la population d'efficacité en intention d'observer). Les données de l'étude post-HERCULES n'indiquent pas que le caplacizumab est associé à des récurrences plus fréquentes du PTTa après l'arrêt d'un traitement par EP par rapport au placebo. Au cours des réunions de premier examen et de reconsidération, le CCEM ne parvient pas à la conclusion que le caplacizumab réduit les récurrences de PTTa parce que l'étude post-HERCULES portait sur une population enrichie et que les patients ayant connu plus de deux épisodes de PTTa en étaient exclus, était dépourvue d'analyse statistique en bonne et due forme et comportait un taux élevé de données manquantes aux derniers points d'évaluation de la période de suivi. Ces limites apportent une importante incertitude dans les résultats de l'étude. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS indique que les taux de récurrence et de

rechute dépendent de l'immunosuppression, ce qui ne correspond pas au mécanisme d'action du caplacizumab, lequel prévient l'agrégation plaquettaire et la formation de microthrombus.

- Une analyse intégrée effectuée à postériori des données des essais HERCULES et TITAN a évalué la survie, le recours aux soins de santé, les lésions organiques et le PTTa réfractaire. En général, les résultats semblent concorder avec ceux de chacun des deux essais. Cependant, étant donné qu'il est difficile de savoir si le regroupement des données est étai approprié et qu'il n'y a pas d'analyses statistiques d'inférence, pour ne nommer que quelques-unes des limites, les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions. Au cours des réunions de reconsidération, il n'est pas clair que l'analyse intégrée, qui comprend l'analyse groupée de l'efficacité des essais HERCULES et TITAN, a été prévue de façon prospective, notamment avec des tests statistiques d'hypothèses prédéfinies. Par conséquent, il y a un risque accru de détecter des associations faussement positives et les résultats de l'analyse groupée, devant servir à générer des hypothèses seulement, ont été considérés comme exploratoires.
- Les études comportant des DPMR (comparant les patients recevant le caplacizumab à une cohorte témoin historique ayant reçu le traitement usuel) fournissent des données probantes de soutien au sujet de la survie, du recours aux soins de santé, et du PTTa réfractaire. Cependant, en raison d'un biais de sélection possible et des différences entre les groupes pour ce qui est des facteurs de confusion, mesurés ou non, il n'est pas possible de tirer de conclusion ferme des résultats de ces études. Les données probantes évaluées lors de l'examen en vue du remboursement de 2020, de la demande de reconsidération et du réexamen sont entachées d'une forte incertitude, comme il est indiqué dans la section Justification. En plus de constater l'incertitude associée à l'ampleur de l'effet du traitement, le CCEM ne peut déterminer quels sont les patients pouvant tirer le plus de bienfaits du traitement par le caplacizumab. En outre, au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM remarque qu'il y existe un besoin de nouveaux traitements réduisant le risque de décès, d'événements exigeant des soins actifs (p. ex. infarctus du myocarde aigu, accident vasculaire cérébral, troubles cognitifs) et de phénomènes chroniques (p. ex. thrombose grave, insuffisance rénale, hypertension artérielle) chez tous les patients atteints de PTTa. Cependant, aucune donnée probante directe ne montre de façon concluante que le caplacizumab réduit la mortalité, diminue les conséquences aiguës de thrombose microvasculaire ou de manifestation thrombotique chronique majeure, ou encore qu'il prévient les lésions organiques.
- Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le pourcentage des patients ayant reçu le rituximab dans l'essai HERCULES et dans les études de cohortes comportant des DPMR était plus élevé que ce à quoi on s'attendait pour le Canada. Comme 40 % des patients de toute la période de l'essai HERCULES ont reçu le caplacizumab combiné au rituximab (en plus d'un traitement par EP et par corticostéroïdes), il est difficile de savoir si l'effet observé du caplacizumab dans le cadre de l'essai le serait aussi dans la pratique au pays. Actuellement, il n'y a pas suffisamment de données probantes pour déterminer quel est l'effet de l'utilisation concomitante du rituximab sur les résultats globaux de l'étude. Au cours des réunions de reconsidération, le CCEM fait remarquer que l'absence

d'ajustement pour l'utilisation du rituximab au début de l'étude comportant des DPMR restreint l'interprétation des données sur l'effet du traitement par le caplacizumab.

- Au cours des réunions de premier examen et de reconsidération, le CCEM se penche sur l'essai HERCULES, qui donne à penser que le traitement par le caplacizumab réduirait le volume total d'EP et diminuerait la durée du traitement par EP comparativement au placebo. Les commentaires obtenus des patients révèlent qu'il existe un besoin de traitements efficaces qui réduisent le volume total d'EP et diminuent la durée du traitement par EP. Cependant, en raison de l'absence de comparaisons statistiques prédéfinies dans l'analyse de ces données, il y a un déséquilibre entre les caractéristiques initiales des deux groupes. Il manque aussi de données sur les résultats cliniques à long terme. Il est donc impossible d'interpréter les résultats. Les résultats des analyses intégrées et des études comportant des DPMR vont dans le sens d'un besoin réduit en EP. Cependant, compte tenu des limites susmentionnées des deux sources de données, il appert que les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions fermes. Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM se penche à nouveau sur ces aspects. Il reconnaît que la réduction du volume d'EP et de la durée d'hospitalisation sont des résultats importants aux yeux des patients, mais il continue de soutenir qu'à la lumière des données probantes issues des études HERCULES, post-HERCULES et TITAN, et des deux études comparatives comportant des DPMR, aucune conclusion robuste sur ces critères d'évaluation ne peut être tirée (la section sur les données probantes cliniques contient une synthèse détaillée des limites associées à chacune des études).
- Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM soulève que, dans l'ensemble des provinces et des territoires au Canada, l'accès au traitement usuel actuel devrait être équitable entre les centres de traitement pour les adultes atteints de PTTa.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Demande de reconsidération

Le promoteur fait une demande de reconsidération de la recommandation provisoire concernant le remboursement du caplacizumab dans le traitement, chez l'adulte, du PTTa en combinaison avec un traitement par EP et par immunosuppresseurs. Dans sa demande, le promoteur relève les points suivants :

- La recommandation devrait reposer sur la qualité et l'entièreté des données probantes présentées au sujet du caplacizumab dans le contexte d'une maladie rare comme le PTTa.
- Les résultats de l'étude post-HERCULES et la validité des données sur la récurrence du PTTa sont appuyés par l'entièreté des données probantes présentées et concordent avec l'avis des cliniciens experts de l'ACMTS.
- L'importance des résultats (particulièrement les bienfaits statistiquement significatifs sur le plan de la mortalité) pour un échantillon plus grand de patients et le faible risque de biais associé aux

données groupées des essais HERCULES et TITAN dans le contexte d'une maladie rare justifient une reconsidération de l'analyse intégrée par le CCEM.

- Le CCEM devrait réévaluer les données probantes issues de toutes les études comportant des DPMR présentées dans le contexte approprié, soit l'utilité des DPMR dans le cas de maladie rare, comme il est indiqué dans le texte d'introduction aux DPMR de l'ACMTS, en tenant compte des principes entourant les « besoins cliniques importants non satisfaits et l'incertitude du bénéfice clinique », qu'on trouve dans les procédures en vigueur à l'ACMTS.
- Le CCEM devrait réexaminer le rôle du rituximab et la caractérisation en tant que facteur de confusion dans l'évaluation des données probantes cliniques, car sa conclusion n'est pas appuyée par les données probantes présentées et elle ne concorde pas avec les avis qu'ont donnés les cliniciens experts de l'ACMTS.
- Le CCEM devrait examiner les données probantes portant sur le rôle du caplacizumab dans la réduction du volume et de la durée d'EP, de même que d'autres paramètres d'utilisation des ressources du système de santé (p. ex. les hospitalisations et les séjours aux soins intensifs).
- D'autres consultations de cliniciens experts au Canada ayant l'expérience directe de la prise en charge du PTTa sont suggérées en vue de définir, en se fondant sur l'entièreté des données probantes cliniques, la place la plus appropriée du caplacizumab dans l'arsenal thérapeutique, en pratique clinique au pays.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité se penche sur les renseignements suivants :

- la rétroaction du promoteur;
- les renseignements issus de la demande initiale au sujet des éléments relevés par le promoteur;
- les renseignements fournis dans la demande de 2020 concernant le caplacizumab;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge du PTTa;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics;
- la rétroaction d'un groupe de cliniciens, Canadian Association of Apheresis Nurses
- les commentaires de deux groupes de défense des intérêts des patients, Answering TTP (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura) Foundation et le Réseau des associations vouées aux troubles sanguins rares.

Toute la rétroaction reçue en réponse à la recommandation provisoire de la part des groupes de cliniciens et des régimes publics d'assurance médicaments est disponible sur le site Web de l'ACMTS.



Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion (premier examen) : Le 26 octobre 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 24 mars 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.