

N/Réf : 500 UI : NL55756 ; CIS 6 883 096 7 ; CIP 34009 589 041 8
1000 UI : NL55757 ; CIS 6 020 473 7 ; CIP 34009 589 041 7 2

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS
TAK-755, poudre et solvant pour solution injectable
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 28 septembre 2023 complétée le 10 octobre 2023, le 18 décembre 2023 et le 15 janvier 2023

Nom du demandeur : TAKEDA France SAS

Dénomination des médicaments (nom, dosage et forme pharmaceutique) : TAK-755 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable et TAK-755 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

DCI/nom de code : apadamtase alfa

Indication thérapeutique revendiquée :

« TAK-755 est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) chez les patients âgés de 12 ans atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13 ».

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments « TAK-755, 500 UI poudre et solvant pour solution injectable et TAK-755, 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable » dans l'indication thérapeutique :**

« TAK-755 est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette (ces) indication(s) thérapeutique(s).

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments dans l'indication considérée.

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne est en cours d'évaluation à l'agence européenne des médicaments (EMA) pour ces médicaments dans la même indication que celle revendiquée en accès précoce.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan de la qualité pharmaceutique :**

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'un essai clinique et en accès compassionnel. La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit utilisé en essai clinique et est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients dans le cadre de l'accès précoce.

- **Au plan toxicologique/préclinique :**

Le dossier versé fait référence à celui faisant l'objet de la demande d'AMM européenne. Dans ce contexte, les données non-cliniques sont suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation de ce médicament dans le cadre de l'accès précoce.

- **Au plan clinique :**

- Besoin médical / nombre de patients estimés :**

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une forme rare de syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT) et engageant le pronostic vital en l'absence de traitement.

La physiopathologie de la maladie repose sur un déficit sévère en ADAMTS13 (activité <10 UI/dL, ou <10%), la protéase spécifique de clivage du facteur Willebrand (FVW), impliqué dans l'hémostase primaire et la coagulation. Ce déficit en ADAMTS13 conduit à une accumulation de multimères de FVW à l'origine de la formation de microthrombi riches en plaquettes ce qui génère une thrombopénie par consommation de plaquettes, élément caractéristique du PTTc.

Le PTT congénital est une maladie ultra rare et représente 5 à 10% de tous les cas de PTT. On dénombre actuellement environ 70-80 patients (dont 35 enfants) avec cette pathologie en France. L'incidence de cette pathologie est estimée à 1 à 2 nouveaux cas par an, en France.

Seules les formes de PTTc à révélation pédiatrique nécessitent un traitement prophylactique substitutif régulier. La stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints de PTTc repose sur une plasmathérapie en prophylaxie par perfusion de plasma toute les 2 à 3 semaines, ainsi qu'une plasmathérapie à la demande pour traiter les épisodes aigus.

- Efficacité**

L'indication revendiquée pour la présente demande d'AAP est la même que dans le cadre de la demande d'AMM et s'appuie sur les mêmes données, à savoir une étude de phase 3 **281102** (étude pivot).

Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée, ouverte, avec cross-over sur deux périodes suivie d'une période d'extension simple bras évaluant la sécurité et l'efficacité de TAK-755 dans deux cohortes : une prophylactique et une sur demande.

Les patients atteints de PTTc sévère (activité ADAMTS13 <10%) sous prophylaxie de routine et sans événement aigu pouvaient entrer dans l'essai via la « cohorte prophylactique ». Ces patients étaient randomisés pour un traitement de 6 mois (traitement standard (SoC) ou TAK-755) suivi de 6 mois de traitement avec l'autre modalité

de traitement. Ils entraient ensuite dans la phase de continuation avec un second traitement de 6 mois par TAK-755.

En cas de PTT aigu, les patients pouvaient entrer dans l'essai par le biais de la « cohorte à la demande » pour un traitement randomisé de l'événement aigu (avec SoC ou TAK-755). Les patients pouvaient ensuite intégrer la « cohorte prophylactique », ou être à nouveau inclus pour un autre événement aigu, ou sortir de l'essai.

Des données complémentaires issues d'une étude d'extension de phase 3b **TAK-755-3002** et du programme d'accès compassionnel ont également été fournies. L'étude de phase 3b TAK-755-3002 est une étude d'extension ouverte, mono-bras qui étudie l'efficacité et l'innocuité d'un traitement prophylactique et à la demande avec TAK-755 jusqu'à 3 ans. Les patients ayant terminé l'essai pivot 28102 étaient éligibles pour participer à la phase d'extension, et les sujets ne participant pas à l'essai et remplissant les critères d'inclusion et d'exclusion pouvaient également participer à phase d'extension.

Traitement prophylactique enzymatique substitutif chez les patients atteints de PTTc

L'efficacité de TAK-755 dans le traitement prophylactique des patients atteints de PTTc a été évaluée chez 36 patients (35 adultes et 1 adolescent ; aucun patient pédiatrique (<12 ans) n'a reçu TAK-755) de la cohorte prophylactique qui ont été randomisés pour recevoir 6 mois de traitement prophylactique avec soit 40 UI/kg ($\pm$ 4 UI/kg) de TAK-755, soit des plasmathérapies (période 1, 6 mois), puis sont passés à l'autre traitement (période 2, 6 mois). Trente-cinq patients sont entrés ensuite dans un bras unique pour une période de traitement de 6 mois avec TAK-755 (Période 3). La durée médiane d'exposition à TAK-755 était de 14 mois.

L'efficacité du traitement prophylactique avec TAK-755 chez les patients atteints de PTTc a été évaluée sur la base de l'incidence des épisodes aigus de PTT, des épisodes subaigus de PTT et des manifestations de PTT ; ainsi que toute dose supplémentaire administrée en raison d'événements de PTT subaigus. Aucun patient recevant TAK-755 n'a eu d'épisode aigu de PTT tout au long de l'étude.

Les patients recevant TAK-755 ont présenté un taux annualisé de manifestations de PTT inférieur à celui des plasmathérapies, à l'exception des manifestations de PTT liées à un dysfonctionnement rénal. L'incidence annualisée des manifestations de thrombocytopénie a diminué de 60 % (valeur nominale de $p = 0,002$) sous TAK-755, en comparaison aux plasmathérapies.

Traitement enzymatique substitutif à la demande ou en phase aiguë

L'efficacité de la thérapie enzymatique substitutive à la demande (OD) ou aiguë a été évaluée en fonction de la proportion d'épisodes aigus de PTT répondant à TAK-755 dans les cohortes prophylactiques et OD pendant toute la durée de l'étude.

Cinq patients adultes (âgés de ≥ 18 ans) ont été inclus dans la cohorte OD et ont présenté un total de six épisodes aigus de PTT. Parmi ces cinq patients, deux patients ont été randomisés pour recevoir un traitement à la demande avec TAK-755 et trois patients ont été randomisés pour recevoir des plasmathérapies. Les 6 épisodes aigus de PTT ont disparu après un traitement par TAK-755 ou par des plasmathérapies.

Sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (28,6 %) et les nausées (14,3 %).

Aucun événement indésirable grave évalué comme étant lié à TAK-755 n'a été observé dans ces essais cliniques.

Au cours des périodes 1, 2 et 3 de l'étude de phase 3, aucun patient recevant TAK-755 n'a présenté d'événements indésirables entraînant l'arrêt ou l'interruption du traitement, tandis qu'un patient sur 44 (2,3%) recevant des thérapies à base de plasma a présenté un événement indésirable entraînant l'arrêt du traitement et que 7 patients sur 44 (15,9%) ont présenté un total de 8 événements indésirables entraînant une interruption du traitement durant les traitements à base de plasma.

Une surveillance accrue des réactions d'hypersensibilité et de l'immunogénicité ainsi que les autres effets indésirables d'intérêt listés dans le RCP de TAK-755 a été mise en place.

Des mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant ces effets indésirables sont disponibles dans le RCP.

Au regard de ces éléments, les données cliniques sont donc estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité de la spécialité TAK-755 dans l'indication suivante :

« TAK-755 est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13. »

Les RCP, les étiquetages et les notices proposés par l'ANSM dans ce cadre sont en pièces jointes.