

Décision n°2024.0032/DC/SEM du 8 février 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité TAK-755 (apadamtase alfa)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 février 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire TAKEDA France SAS pour la spécialité TAK-755 reçue le 28 septembre 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 6 octobre 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 10 octobre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 16 octobre 2023 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 27 novembre,^{1er} 11 et 18 décembre 2023 et le 2 janvier 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 18 décembre 2023 et 15 janvier 2024 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 23 janvier 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 31 janvier 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament TAK-755, dans l'indication « 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 ».

Le laboratoire TAKEDA France SAS a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que son incidence est évaluée à 1 à 2 cas par million d'habitants et sa prévalence à 13 cas par million d'habitant, que le PTTc est une pathologie spontanément mortelle sans traitement et que son tableau clinique varie, jusqu'à l'atteinte fonctionnelle de plusieurs organes, avec un important impact sur la qualité de vie des patients et de son entourage.
- Il n'existe pas de traitement approprié puisque le traitement standard actuel, à savoir la plasmathérapie (au long cours en prophylaxie ou à la demande) n'est pas un traitement spécifique du PTTc et pose plusieurs problèmes : immunogénicité (allergies et chocs), hypervolémie, épuisement du capital veineux et infections, démangeaisons et douleurs au site d'injection, apport limité en ADAMTS13, apport en surplus d'autres facteurs

de l'hémostase, altération de la qualité de vie du fait des hospitalisations de jour toutes les 2/3 semaines, anxiété, faible observance et impact socioéconomique (arrêts et absences au travail ou à l'école) pour les patients et les aidants et accessibilité non homogène sur l'ensemble du territoire français car dépendant de la collecte de plasma (rupture de stock ou tension d'approvisionnement récurrents).

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie rare, grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant, notamment au regard des comparateurs cliniquement pertinents, car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité et de tolérance. En effet, aucun épisode aigu de PTTc n'a été recensé chez les patients âgés de 12 ans et plus pendant les périodes de traitements par TAK-755 en prophylaxie dans les études pivot (281102 – NCT03393975) et de continuation (3002 – NCT04683003), tandis qu'un épisode est survenu chez un patient adulte (sur 38 au total) traité par le standard de traitement. De la même façon, une incidence plus faible d'événements subaigus et de manifestations cliniques isolées a été observée avec le TAK-75 par rapport au standard de traitement, qui sont des critères de jugement cliniquement pertinents dans cette pathologie. Par ailleurs, le plan de développement est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Enfin, il comble un besoin médical partiellement couvert par la plasmathérapie.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

TAK-755 500 UI, TAK-755 1500 UI
Poudre et solvant pour solution injectable

du laboratoire TAKEDA France SAS

dans l'indication « 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 »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments réservés à un usage hospitalier.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 8 février 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

apadamtase alfa

**TAK-755 500 UI,
TAK-755 1500 UI,****Poudre et solvant pour solution injectable****Accès précoce pré-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 31 janvier 2024**

- Purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc)
- Adulte / Enfant (≥ 12 ans)

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce 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 »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- Le PTTc est une pathologie spontanément mortelle sans traitement, débutant dans l'enfance dans la majorité des cas, avec une mortalité élevée chez les moins de 20 ans (56 %) ;
- Le tableau clinique est variable, allant jusqu'à l'atteinte de plusieurs organes (cerveau et cœur surtout) et impactant fortement la qualité de vie des patients et de son entourage avec le temps.
- Son incidence est évaluée à 1 à 2 cas par million d'habitants et sa prévalence à 13 cas par million d'habitants.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la plasmathérapie au long cours (prophylaxie) et à la demande, qui constitue le traitement standard actuel n'est pas un traitement spécifique du PTTc. En effet, son utilisation, surtout au long cours, soulève quelques limites, notamment en termes :

- d'efficacité (avec seulement 1/3 des patients qui seraient soulagés, un apport limité en ADAMTS13 (environ 30 %) avec un surplus d'autres facteurs de l'hémostase),
- de tolérance (immunogénicité et chocs, hypervolémie, douleurs au site d'injection, épuisement du capital veineux et infections, démangeaisons),
- de qualité de vie (altération de la qualité de vie du fait des hospitalisations de jour toutes les 2-3 semaines, anxiété, faible observance) et d'impact socioéconomique (arrêts et absences au travail ou à l'école),
- d'accessibilité (non homogène sur l'ensemble du territoire français car dépend de la collecte de plasma avec des ruptures de stock ou tensions d'approvisionnement récurrents).

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque le PTTc est une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

TAK-755 (apadamtase alfa) est susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, en termes :
 - d'efficacité, avec :
 - aucun épisode aigu de PTT recensé chez les patients adultes et adolescents (âgés ≥12 ans) pendant les périodes de traitement par TAK-755 en prophylaxie dans les études pivot (281102 – NCT03393975) et de continuation (3002 – NCT04683003), tandis qu'un épisode est survenu chez un patient adulte (sur 38 au total) traité par le standard de traitement (plasmathérapie par PFC)
 - une incidence plus faible dans ces études d'évènements subaigus et de manifestations cliniques isolées avec le TAK-75 par rapport au standard de traitement, qui sont des critères de jugement cliniquement pertinents dans cette pathologie,

- de tolérance, avec un profil plus favorable que celui du standard de traitement (plasmathérapie)
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- Il comble un besoin médical partiellement couvert par la plasmathérapie compte tenu des limites soulevées par ce traitement.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
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	11
3.2.1	Etude pivot versus plasmathérapie (281102 – NCT03393975)	11
3.2.2	Etude de continuation (3002 – NCT04683003)	18
3.3	Profil de tolérance	22
3.4	Données d'utilisation	23
3.5	Modification du parcours de soins	23
3.6	Programme d'études	24
4.	Discussion	24
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	26
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	26
5.2	Absence de traitement approprié	26
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	26
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	26
5.5	Recommandations	27

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 – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « 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 » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication sollicitée par le laboratoire (date : 23/01/2024).
DCI (code ATC) Présentations concernées	apadamtase alfa (B01AD13) TAK-755 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable – Boîte de 1 flacon (UCD : 34008 9002761 8) TAK-755 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable – Boîte de 1 flacon (UCD : 34008 9002760 1)
Laboratoire	TAKEDA France SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Médicament en réserve hospitalière (RH) – Statuts particuliers • Médicament orphelin (03/12/2008) • Accès compassionnel (01/04/2022) : 5 patients (1 enfant et 4 adultes)
Posologie dans l'indication évaluée	<u>Traitement enzymatique substitutif prophylactique</u> : perfusion intraveineuse de 40 UI/kg de poids corporel une fois toutes les deux semaines pouvant être ajusté à une fois par semaine en fonction du schéma posologique prophylactique antérieur ou de la réponse clinique. <u>Traitement enzymatique substitutif à la demande (en cas d'épisode aigu de PTT) : perfusion intraveineuse (IV) de :</u> – 40 UI/kg de poids corporel le jour 1 – 20 UI/kg de poids corporel le jour 2 – 15 UI/kg de poids corporel à partir du jour 3, une fois par jour, jusqu'à deux jours après la résolution de l'épisode aigu Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un traitement enzymatique substitutif (TES). TAK-755 contient la substance active ADAMTS13 recombinante qui est utilisé comme traitement enzymatique substitutif.
Mécanisme d'action	L'ADAMTS13 est une métalloprotéase plasmatique à zinc qui régule l'activité du facteur de von Willebrand (FVW) en clivant les multimères FVW de haut et de très haut poids moléculaire en unités plus petites et en réduisant ainsi les propriétés de liaison plaquettaire du FVW et sa capacité à former des microthrombi.

	TAK-755 contient une forme recombinante de l'ADAMTS13 endogène avec des propriétés pharmacocinétiques similaires. L'utilisation de TAK-755 chez les patients atteints de PTTc fournit une supplémentation ciblée en ADAMTS13 et une reconstitution de l'activité plasmatique d'ADAMTS13, ce qui devrait réduire ou éliminer la formation spontanée de microthrombi de plaquettes-FVW qui conduit à la consommation de plaquettes et à la thrombocytopénie, étant un marqueur de l'activité de la maladie chez les patients atteints de PTTc.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aux Etats-Unis, TAK-755 (ADZYNMA) a obtenu son AMM le 9 novembre dans une indication superposable à celle revendiquée en Europe et en cours d'évaluation par l'EMA : « TAK-755 est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) prophylactique ou à la demande chez les patients adultes et pédiatriques atteints de purpura thrombocytopénique thrombotique congénital (PTTc).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 31 janvier 2024. • Date d'adoption : 31 janvier 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) ASSOCIATION ADAMTS13 – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une forme particulière de microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée par une anémie hémolytique mécanique (associée à la présence de schizocytes), une thrombopénie périphérique profonde et une souffrance d'un ou plusieurs organes (cerveau et cœur surtout), en rapport avec la formation de thrombi dans les vaisseaux de la microcirculation. Il s'agit d'une maladie rare résultant d'un déficit sévère en ADAMTS13, qui est l'enzyme intervenant dans la régulation de la taille des multimères plasmatiques de facteur Willebrand (VWF). Ce déficit peut être constitutionnel (en rapport avec des mutations bi-alléliques du gène d'ADAMTS13) ou auto-immun (lié à des anticorps anti-ADAMTS13). Dans le PTT congénital (PTTc, anciennement appelé syndrome d'Upshaw-Schulman), près de 200 mutations du gène d'ADAMTS13 ont été jusqu'alors rapportées. Les patients sont double-hétérozygotes ou homozygotes, et la maladie se transmet sur un mode autosomique récessif.¹

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Dans la forme congénitale, la première poussée peut se voir dès la naissance ou dans l'enfance (en général avant l'âge de 10 ans et dans plus de 50% des cas dès la naissance), et plus rarement, le diagnostic peut se faire à l'âge adulte lors de complications viscérales. La forme congénitale peut aussi se manifester pour la première fois chez la femme enceinte (50% des PTT survenant chez la femme enceinte lors d'une première grossesse sont d'origine congénitale).¹

Le tableau clinique est variable et peut comprendre un syndrome hémorragique (du purpura/ecchymoses liés à la thrombopénie), des signes d'anémie (dyspnée, pâleur), et des signes de souffrance

¹ HAS (Coppo P, Veyradier A, Benhamou Y). Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) : Purpura thrombotique thrombocytopénique. 2023

viscérale. Certains sont non spécifiques (céphalées, douleurs abdominales), d'autres traduisent une atteinte du système nerveux central (confusion, convulsions, déficit moteur focal pouvant être variable dans le temps et toucher successivement différentes régions du cerveau), ou rénale (insuffisance rénale, rarement oligurie ou anurie avec hypertension artérielle). Une atteinte cardiaque, se traduisant par des troubles du rythme, est également possible. Une phase prodromique associant asthénie, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales et lombaires, pouvant évoquer un processus infectieux, précède souvent de quelques jours la survenue du PTT.¹

Il s'agit donc d'une maladie grave et spontanément mortelle sans traitement, mais son pronostic peut être excellent à condition d'assurer une prise en charge rapide et adaptée. Ainsi, les stratégies thérapeutiques actuelles permettent d'obtenir des taux de rémission de plus de 95%. Cependant, jusqu'à l'initiation du traitement, les patients sont à risque de mort subite et la grande majorité des décès liés à un PTT survient à l'heure actuelle chez des patients n'ayant pas pu bénéficier d'un traitement à temps.¹ Ainsi, sans traitement, la mortalité à la suite de ces épisodes peut atteindre 90%.^{2,3}

Le pronostic d'un PTT au diagnostic peut être évalué sur l'existence d'atteintes cérébrale et cardiaque, par rapport à l'âge, et sur un taux de LDH très élevé (> 10 fois la normale), traduisant une souffrance d'organes. Ainsi, des patients ayant une atteinte cérébrale, un taux de LDH très élevé et un âge supérieur ou égal à 60 ans ont un risque élevé de décès, allant de 39 à 66%. A l'inverse, les patients sans aucun de ces facteurs de gravité ont un risque de décès de 3 à 5%. Le dosage de troponine cardiaque est également prédictif d'une évolution fatale ou d'une maladie réfractaire. Cependant, ces scores pronostiques ont été établis avant l'ère de l'utilisation du caplacizumab (indiqué dans le PTT auto-immun), qui semble avoir en grande partie gommé ces facteurs de mauvais pronostic historiques. Le pronostic du PTT est donc ainsi à redéfinir à la lumière des stratégies thérapeutiques les plus récentes.¹

Concernant le pronostic à moyen ou long terme, des séquelles cognitives peuvent s'observer au décours d'un épisode de PTT chez 75 à 88% des cas et concernent diverses explorations du langage, de l'attention, de la dextérité et de la mémoire. Ces séquelles sont probablement liées à des infarctus cérébraux parfois cliniquement silencieux. De même, la qualité de vie chez les patients ayant survécu à un épisode de PTT est inférieure à celle d'une population générale. Il existe un surrisque de dépressions sévères après un épisode de PTT, et l'espérance de vie est diminuée en raison d'un surcroît de comorbidités chez ces patients, en particulier des pathologies cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus du myocarde) et malignes.¹

Épidémiologie

Le PTT représente environ 25% de l'ensemble des MAT. Son incidence est évaluée à 1 à 2 cas par million d'habitants et par an, et sa prévalence à 13 cas par million d'habitants.

Le PTTc représente 5 à 10% de tous les cas de PTT.⁴ La prévalence du PTTc dans le monde est variable et estimée entre 0,4 et 16,7 cas par million d'habitants.^{5, 6, 7, 8} En France, 56 patients ont été

² Alwan F et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019.

³ Scully M et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017.

⁴ Peyvandi F et al. ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2010.

⁵ Mansouri Taleghani M et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hamostaseologie*. 2013.

⁶ von Krogh AS et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: from clinical observation to evidence. *J Thromb Haemost*. 2016.

⁷ Borogovac A et al. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 2022.

⁸ Mariotte E et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016.

identifiés dans le registre français du Centre National de Référence des Microangiopathies Thrombotiques (CNR-MAT) entre 2000 et 2017.⁹

Concernant les épisodes aigus, leur incidence est rapportée par le registre international du PTT comme variant de 0,36 épisode/an avec une prophylaxie régulière de plasma à 0,41 épisode/an sans prophylaxie et chez les enfants de < 10 ans, l'incidence de ces épisodes est estimée à 1,18 épisodes/an comparé à 0,14 épisode/an chez les patients de > 40 ans.¹⁰

2.2 Prise en charge actuelle

En France, la stratégie de prise en charge thérapeutique des patients atteints de PTTc repose principalement sur les recommandations énoncées dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de 2023 relatif au « Purpura Thrombotique Thrombocytopénique ».¹

Le traitement du PTT, auto-immun ou congénital, est toujours une urgence. La fréquence des souffrances viscérales à la phase aiguë et l'évolution potentiellement grave de celles-ci doivent faire préférer une hospitalisation en unité de soins intensifs (réanimation) jusqu'à la normalisation du taux de plaquettes.

Les objectifs sont :

- de mettre en route en urgence le traitement adéquat, et d'éviter une morbi-mortalité supplémentaire liée au retard au diagnostic et à la mise en route du traitement ;
- d'obtenir une rémission complète ;
- d'évaluer le risque de rechutes et de prévenir celles-ci ;
- de limiter et de réduire les séquelles liées à la maladie ;
- de limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements ;
- de favoriser une réinsertion socio-professionnelle rapide au décours de l'épisode de PTT ;
- de prévenir le surrisque de décès précoce lié à une prévalence importante de comorbidités chez ces patients, qui incluent une obésité, une hypertension artérielle, un diabète, et un surrisque de maladies auto-immunes systémiques et de pathologies néoplasiques.

Dans la grande majorité des cas, le PTTc se révèle dans l'enfance ou dans la période néonatale. La plasmathérapie au long cours est le traitement de référence pour prévenir à la fois les épisodes aigus mais aussi les complications d'organe à long terme.

Chez le nouveau-né, une exsanguino-transfusion est souvent nécessaire devant une importante hyperbilirubinémie (celle-ci d'ailleurs peut faire évoquer le diagnostic en cas d'association avec une thrombopénie et une anémie hémolytique mécanique). Chez l'enfant, le traitement curatif au diagnostic ou en cas de poussée consiste en des perfusions de plasma de 10 ml/kg par jour. Ceci permet en règle générale un arrêt de l'hémolyse dans les 24 – 72 heures et une correction de la thrombopénie dans la semaine.

Les traitements réalisés seulement en cas de poussées de PTTc ne permettent pas de prévenir le risque d'atteinte cérébrale, cardiaque ou rénale au long cours. Les patients ne bénéficiant pas de plasmathérapie développent davantage de complications cardiovasculaires, cérébrales et rénales, impactant clairement l'espérance de vie et la qualité de vie avec le temps. On tend donc à proposer une plasmathérapie prophylactique à tout patient atteint de PTTc, que les poussées de la maladie soient fréquentes ou espacées.

⁹ Joly BS et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017.

¹⁰ Tarasco E et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2021.

Actuellement, le traitement prophylactique consiste à réaliser des perfusions de plasma à un volume de 10 ml/kg toutes les 2 voire 3 semaines. En pratique, l'intervalle entre 2 perfusions de plasma peut être choisi en fonction du délai de décroissance du taux de plaquettes en dessous de 150 000/mm³. La plupart des patients ne rechutent pas sous ce régime, et les échecs sont surtout dus à des apports insuffisants de plasma ou un espacement trop important entre 2 perfusions. A ce jour, aucune allo-immunisation anti-ADAMTS13 n'a été formellement documentée.

Les patients atteints de PTTc sont à risque de rechute en cas de facteur déclenchant, qui peut être toute situation activant l'endothélium et aboutissant à la libération de quantités suffisamment importantes de VWF. Il est ainsi recommandé de surveiller très étroitement les enfants lors d'une infection ou d'une vaccination et de débuter une plasmathérapie dès que les plaquettes diminuent en dessous de 150 000/mm³. En cas d'intervention chirurgicale et de vaccination par certains vaccins particulièrement pyrogènes, il est préférable d'encadrer le geste par une plasmathérapie prophylactique. Enfin, les jeunes femmes quittant le milieu pédiatrique doivent être informées, ainsi que leurs parents, médecin traitant et gynécologues et obstétriciens, du risque de récurrence lors d'une grossesse. Une grossesse devra dans la mesure du possible être planifiée, et associée à une étroite surveillance et à un apport de plasma prophylactique.

En conclusion, la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des patients atteints de PTTc repose sur une plasmathérapie en prophylaxie par perfusion de plasma toutes les 2 à 3 semaines, ainsi qu'une plasmathérapie à la demande pour traiter les épisodes aigus.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation sont les traitements pouvant être utilisés pour la prise en charge en prophylaxie et/ou à la demande des patients atteints de PTT congénital.

➔ Traitements médicamenteux

Le seul traitement médicamenteux considéré comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation est **OCTAPLASLG** (protéines plasmatiques humaines) – Laboratoire OCTAPHARMA.¹¹ Il s'agit d'un plasma frais congelé (PFC) différencié par groupe sanguin et issu d'un mélange important de dons de plasmas de même groupe sanguin, puis viro-inactivé par traitement solvant détergent (SD) et filtration stérilisante avec une étape d'élimination du prion.

OCTAPLASLG est indiqué dans :

- Déficits complexes en facteurs de coagulation, tels que les coagulopathies dues à une insuffisance hépatique sévère ou à une transfusion massive.
- Thérapie de substitution en cas de déficit en facteurs de coagulation, lorsqu'un concentré de facteur de coagulation spécifique (cf. facteurs V ou XI) n'est pas disponible, ou dans les situations d'urgence lorsqu'un diagnostic de laboratoire précis n'est pas possible.
- Antagonisation rapide des effets des anticoagulants oraux (coumarine ou indanedione) lorsqu'un concentré de complexe prothrombinique n'est pas disponible ou lorsque l'administration de vitamine K est insuffisante en raison d'une altération de la fonction hépatique ou lors de situations d'urgence.
- Hémorragies potentiellement dangereuses pendant un traitement fibrinolytique utilisant par exemple des activateurs tissulaires du plasminogène chez des patients qui ne répondent pas aux mesures conventionnelles.

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence inscription OCTAPLASLG. 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15085_OCTAPLASLG_PIC_INS_Avis2_CT15085.pdf

- **Procédures d'échange plasmatique thérapeutique, incluant celles pour purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT).**

Dans le cadre de la prise en charge spécifique du PTT congénital (Cf. 2.2), les échanges plasmatiques ne sont généralement pas nécessaires car il n'y a pas d'anticorps anti-ADAMTS13 susceptibles de neutraliser la protéine ADAMTS13 apportée par le plasma thérapeutique, contrairement aux formes acquises (présence d'anticorps anti-ADAMTS13).

Ainsi, ce médicament est utilisé en **hors AMM**, notamment au vu de la disponibilité variable des différents produits sanguins labiles utilisés pour traiter ces patients en France.

Par ailleurs, la disponibilité des produits d'origine humaine est dépendante de la collecte de plasma dont les risques de rupture de stock ou de tension d'approvisionnement sont récurrents.

➔ **Traitements non-médicamenteux**

Les traitements non-médicamenteux considérés comme des CCP sont des alternatives ayant le statut de produit sanguin labile (PSL) inscrits sur la liste et caractéristiques des PSL (JO du 07/07/2015). Il s'agit des 3 plasmas frais congelés :

- **Plasma frais congelé sécurisé par quarantaine (PFC-Se)**, non inactivé, issu d'un don unitaire de sang total ou d'aphérèse plasmatique, déleucocyté et congelé dans les 24 heures après le prélèvement et qui ne subit aucun traitement physico-chimique. Sa sécurisation est assurée par la conservation du plasma pendant un minimum de 60 jours et libéré après un nouveau contrôle du donneur à l'issue de cette période.
- **Plasma frais congelé inactivé par amotosalen (PFC-IA)**, introduit en 2007 après validation dans un nombre croissant d'ETS, plasma unitaire, réalisé à partir d'un don d'aphérèse plasmatique de volume variable (de 200 à 650 ml), déleucocyté et traité dans les 8 à 12 heures avec une solution d'amotosalen-HCL puis illuminé par les UVA.
- **Plasma frais congelé modifié inactivé par amotosalen (PFCM-IA)**, issu de 5 dons issus de ST (sang total).

A noter que le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine (PFC-Se) (plasma unitaire) et le plasma inactivé par la technique de Solvant-Détergent (PFC-SD) sont historiquement les deux PFC les plus utilisés en France depuis plus de 20 ans, avec des volumes de cessions comparables.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin à disposer de nouveaux traitements efficaces, permettant d'éviter des épisodes aigus ou subaigus à long terme, avec un profil de tolérance acceptable et offrant une alternative à la plasmathérapie au long cours.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de TAK-755 (apadamtase alfa) repose sur 2 études cliniques de phase III, toujours en cours :

- **Une étude pivot de phase III (281102 – NCT03393975)**, comparative vs le standard de traitement (plasmathérapie), randomisée, en ouvert, multicentrique (dont 5 centres en France). Elle évalue l'efficacité et la tolérance de TAK-755 versus standard de traitement en tant que traitement prophylactique à long terme chez des patients atteints de PTTc sévères (cohorte prophylaxie) mais également en tant que traitement à la demande des épisodes aigus chez des patients ayant un épisode aigu de PTT (cohorte à la demande).

- **Une étude dite de continuation de phase IIb (3002 – NCT04683003), non comparative,** multicentrique (dont 4 centres en France) et conçue afin de notamment poursuivre la collecte des données d'efficacité et de tolérance chez les patients issus de l'étude 281102 et poursuivant leur traitement jusqu'à 3 ans. Cette étude inclut également une cohorte en prophylaxie et une à la demande. A noter que des patients naïfs de traitement par TAK-755 ou n'étant pas issus de l'étude 281102 pouvaient également être inclus.

Les données présentées concernent les données disponibles à date et issues des analyses intermédiaires pré-spécifiées au protocole pour les deux études.

Le laboratoire a également fourni une analyse post-hoc combinant les données disponibles des deux études précédemment citées, sur 29 patients au total. Ces données correspondent aux données cumulées des patients ayant terminé l'étude pivot et continué leur traitement par TAK-755 dans l'étude de continuation. Ces résultats ne seront pas décrits dans cet avis en raison notamment de son caractère post-hoc.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude pivot versus plasmathérapie (281102 – NCT03393975)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus standard de traitement (plasmathérapie), randomisée (1 : 1), ouverte, multicentrique (34 centres dans 10 pays, dont 5 centres en France ayant inclus 8 patients), et dont l'objectif principal était de déterminer l'incidence des épisodes aigus de PTT chez des patients atteints de PTTc sévère recevant soit le standard de traitement, soit TAK-755 en tant que traitement prophylactique à long terme, en cohorte prophylaxie.

L'étude est composée de deux cohortes :

- Une cohorte prophylaxie composée de patients atteints de PTTc sévère sans signe d'épisode aigu à l'inclusion. Ces patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir soit le standard de traitement puis TAK-755 soit TAK-755 puis le standard de traitement en tant que traitement prophylactique à long terme.
- Une cohorte à la demande : composée de patients atteints de PTTc sévère, ayant un épisode aigu de PTT à l'inclusion. Ces patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir soit le standard de traitement, soit TAK-755 en tant que traitement aigu des épisodes aigus de PTT.

Pour la cohorte prophylaxie, après randomisation (1 : 1), l'étude est composée de deux périodes de traitement en *cross over* (période 1 et 2 de 6 mois chacune) et d'une troisième période en mono-bras (période 3 de 6 mois) au cours de laquelle tous les patients ont été traités par TAK-755. Il convient également de noter que des périodes visant à évaluer la pharmacocinétique de TAK-755 selon le laboratoire de fabrication mais aussi le profil pharmacocinétique de l'activité ADAMTS13 à l'inclusion et à la fin de l'étude ont précédé la période 1 (PK-I) et ont suivi la période 2 (PK-II) et 3 (PK-III).

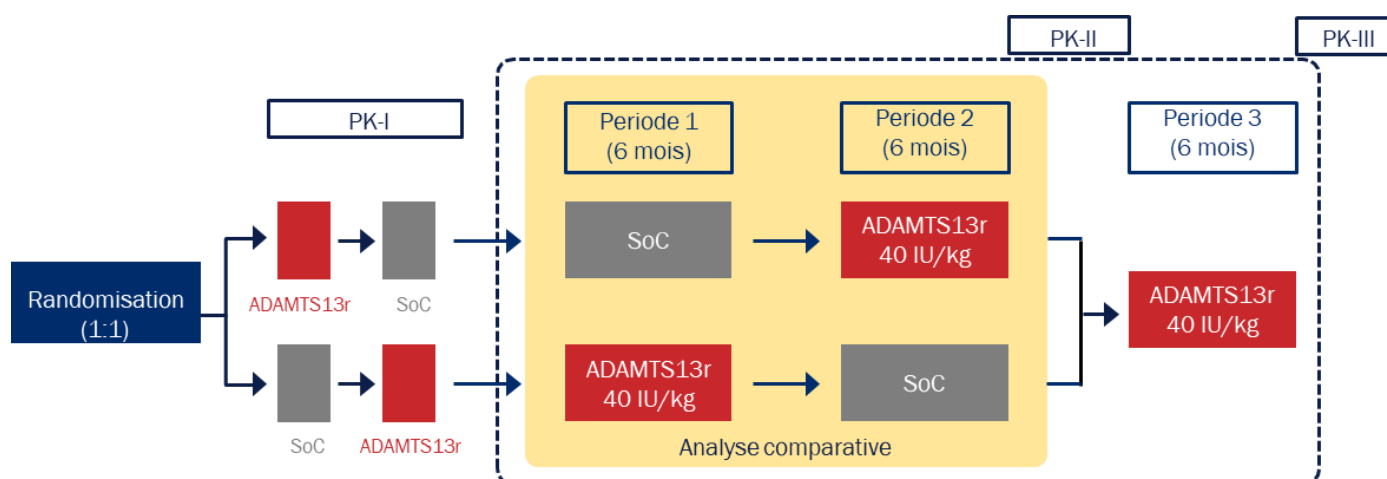


Figure 1 : Schéma de l'étude 281102 pour la cohorte prophylaxie

Pour la cohorte à la demande, la durée de suivi est fixée à 28 jours après l'instauration du traitement aigu. Une fois l'épisode aigu résolu, les patients pouvaient choisir soit d'intégrer la cohorte prophylaxie, soit d'arrêter complètement le traitement, soit, s'ils sont éligibles, de réintégrer la cohorte à la demande en cas d'apparition d'un nouvel épisode aigu. Les patients souhaitant intégrer la cohorte prophylaxie entrent directement dans la période 1 en poursuivant le traitement qui leur avait été assigné de manière aléatoire dans la cohorte à la demande. Ces patients poursuivaient ensuite l'étude dans la cohorte prophylaxie en recevant le traitement alternatif de la période 1 au cours de la période 2 et le TAK-755 au cours de la période 3.

L'étude a débuté le 13/10/2017 (1^{er} patient inclus) et l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire a eu lieu le 12/08/2022.

Traitements reçus

Pour la cohorte prophylaxie : Un total de 48 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Soit TAK-755 pendant 6 mois (période 1) puis le standard de traitement pendant 6 mois (période 2)
- Soit le standard de traitement pendant 6 mois (période 1) puis TAK-755 pendant 6 mois (période 2)

Après les deux périodes de traitement en *cross over* tous les patients étaient traités par TAK-755 pendant 6 mois supplémentaires (période 3).

Pour le traitement prophylactique par TAK-755, les patients recevaient 40 UI/kg (± 4 UI/kg) de TAK-755 en perfusion IV lente (2 à 4mL/min) une fois par semaine pour ceux ayant reçu le standard de traitement à cette fréquence avant l'inclusion, ou toutes les 2 semaines.

Pour le traitement prophylactique par le standard de traitement, les patients recevaient un traitement standard défini par l'investigateur une fois par semaine ou toutes les 2 semaines, contenant de la protéine ADAMTS13 mesurable et quantifiable, et incluant toutes les options de plasmathérapie utilisées en pratique clinique :

- Plasma frais congelé (PFC) ; ou
- Plasma mélangé traité par solvant / détergent (PFCM-SD), ou
- Concentrés mixtes (FVW : FVIII)

Pour la cohorte à la demande : Un total de 5 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Soit 40 UI/kg ($\pm$ 4 UI/kg) de TAK-755 au jour 1 puis 20 UI/kg ($\pm$ 2 UI/kg) au jour 2, et 15 UI/kg ($\pm$ 1,5 UI/kg) au jour 3. Cette dose était ensuite maintenue chaque jour jusqu'au 2^{ème} jour suivant la résolution de l'épisode aigu de PTT.
- Soit le standard de traitement (plasmathérapie), idem à la cohorte prophylaxie mais sans fréquence d'administration définie dans le protocole, devant être déterminée par l'investigateur.

La durée de suivi était fixée à 28 jours après l'initiation du traitement aigu.

Concernant les traitements concomitants, les patients étaient autorisés à prendre des corticoïdes avec l'administration de PFC durant l'étude et dans les 30 jours précédant l'étude, pour prévenir les réactions allergiques. En revanche, les immunomodulateurs, les corticoïdes avec un équivalent de plus de 10mg/jour d'hydrocortisone ou une autre molécule en cours de développement n'étaient pas autorisés pendant les mêmes périodes.

Population de l'étude

Pour les deux cohortes, les patients inclus étaient âgés de 0 à 70 ans¹², avec un diagnostic de déficience héréditaire sévère en ADAMTS13, confirmée par :

- Un test génétique moléculaire, documenté dans l'historique du patient ou à l'inclusion, et
- Une activité d'ADAMTS13 <10% mesurée par la technique de référence (FRETs-VWF73), documentée dans l'historique du patient ou à l'inclusion (les patients recevant le standard de prophylaxie avant l'inclusion peuvent dépasser les 10% d'activité à l'inclusion).

Ils ne devaient pas avoir d'autre cause d'anémie hémolytique mécanique (incluant les formes acquises de PTT).

Pour la cohorte prophylaxie uniquement, les patients inclus ne devaient pas avoir d'épisode aigu de PTT dans les 30 jours avant l'inclusion, ni avoir des symptômes sévères de PTT (taux de plaquette < 100 000/ μ L et LDH >2x limite de référence supérieure) à l'inclusion et devaient être sous traitement prophylactique ou avoir un antécédent documenté d'au moins un épisode de PTT et une capacité à tolérer le standard de traitement prophylactique.

Les populations prédéfinies étaient :

- SAF (*Safety Analysis Set*, population d'analyse de la tolérance) : tous les patients traités avec au moins une dose de TAK-755 ou de standard de traitement après randomisation.
- FAS (*Full Analysis Set*, population d'analyse de l'efficacité) : tous les patients dont le diagnostic de PTTc a été confirmé et qui ont reçu au moins une dose de TAK-755 ou de standard de traitement après la randomisation.
- MFAS (*Modified Full Analysis Set*, population d'analyse de l'efficacité) : tous les patients de la population FAS, avec les modifications suivantes :
 - Pour les patients recrutés avant l'arrêt de l'étude en novembre 2017, si TAK-755 était le traitement randomisé pour la période 1 et qu'ils ont plutôt été traités par le standard de traitement parce que TAK-755 n'était pas disponible, les sujets étaient exclus du MFAS.
 - Pour les patients recrutés avant l'arrêt de l'étude en novembre 2017, si le standard de traitement était le traitement randomisé pour la période 1 et qu'ils ont été traités par le standard de traitement au-delà de la période de 6 mois spécifiée dans le protocole parce que TAK-755 n'était pas disponible, seules les données d'efficacité pour la période 1 collectées avant la

¹² Les patients <18 ans sont inclus seulement après que 5 adultes ont reçu 10 doses de TAK-755 et aient été évalués par l'investigateur. En France, aucun patient de <18 ans n'est inclus avant qu'un adulte ne soit traité avec TAK-755 (ADAMTS13r) pour un minimum de 6 mois.

visite du mois 6 étaient utilisées dans l'analyse d'efficacité basée sur MFAS. La période sur laquelle le résultat a été évalué est comprise entre la date de la première dose et la date de la visite du 6ème mois pour la période 1, les données de la période 2 et au-delà étaient également incluses dans l'analyse d'efficacité basée sur le MFAS.

Effectifs de l'étude (en fonction des groupes de randomisation)

Dans la cohorte prophylaxie :

Les effectifs ci-dessous (ensemble des patients inclus) ne correspondent pas à ceux analysés dans les analyses d'efficacité (uniquement les patients adultes et adolescents ≥ 12 ans).

A la date de l'analyse intermédiaire, 48 patients dans la cohorte prophylaxie ont été inclus et randomisés pour recevoir une des séquences de traitement prophylactique et tous ont reçu au moins une dose de TAK-755 ou du standard de traitement.

Trois patients traités par le standard de traitement dans la cohorte à la demande ont par la suite rejoint la cohorte en prophylaxie, dont 2 sont toujours sous traitement et 1 a arrêté l'étude.

Un patient de la cohorte en prophylaxie a été inclus dans l'étude mais l'a abandonnée avant son entrée dans la période 1.

Un patient de la cohorte en prophylaxie, a été randomisé dans la séquence de traitement « TAK-755 puis standard de traitement », mais la séquence de traitement réellement reçue était « standard de traitement puis TAK-755. Ce patient a été recruté avant novembre 2017 et, peu de temps après, TAK-755 est devenu indisponible ; par conséquent, il a d'abord reçu le standard de traitement. Pour les analyses de tolérance, ce patient a été inclus dans la séquence de traitement réellement reçu (standard de traitement puis TAK-755). Pour les analyses d'efficacité, ce patient a été exclu de la population MFAS et inclus dans la FAS en utilisant la séquence randomisée (TAK-755 puis standard de traitement).

Deux patients de la cohorte prophylaxie ont dû arrêter le traitement à l'étude :

- Un patient a dû arrêter le traitement à l'étude car il était atteint d'un PTT immunitaire (et non un PTTc). Ce patient a été exclu des populations d'analyse de l'efficacité (FAS et MFAS).
- Un patient ayant intégré la cohorte prophylaxie après avoir terminé le traitement dans la cohorte à la demande a dû arrêter le traitement à l'étude suite à une décision de l'investigateur en raison d'une réaction allergique au standard de traitement. Ce patient est compté comme ayant arrêté le traitement à l'étude dans les cohortes à la demande et prophylaxie. Ce même patient a à nouveau été recruté dans l'étude, dans la cohorte prophylaxie, en recevant un standard de traitement différent (FVIII au lieu du plasma S/D). Les données de ce patient ont donc été considérées comme celles de 2 patients différents.

Au final, 32/48 (66,7 %) patients ont terminé l'étude dans la cohorte prophylaxie (16 dans chaque séquence de traitement).

Dans la cohorte à la demande :

A la date de l'analyse intermédiaire, 5 patients de la cohorte à la demande ont été inclus et randomisés pour recevoir un traitement aigu et tous ont reçu au moins une dose de TAK-755 ou du standard de traitement.

Le seul patient de la cohorte à la demande ayant dû arrêter le traitement à l'étude est le patient dont la raison a été discutée précédemment.

Un autre patient dans la cohorte à la demande a été inclus deux fois (autorisé dans le protocole). Ses données sont également présentées comme issues de 2 patients différents. Par la suite ce patient a rejoint la cohorte en prophylaxie et est toujours dans l'étude.

Au final, 2/5 (40,0 %) patients ont terminé l'étude dans la cohorte à la demande sans intégrer la cohorte prophylaxie (tous traités par TAK-755) et 2/5 (40,0 %) patients sont passés dans cohorte prophylaxie et toujours dans l'étude (tous traités par le standard de traitement).

Caractéristiques des patients à l'inclusion (en fonction des groupes de traitement – population SAF)

Dans la cohorte en prophylaxie (n = 48 dont 21 dans le groupe TAK-755 puis standard de traitement et 27 dans le groupe standard de traitement puis TAK-755) :

- Un total de 20 hommes (41,7%) et 28 femmes (58,3%) inclus
- L'âge médian des patients était de 32,5 ans : 36 adultes (75,0%), 4 adolescents de 12 à 18 ans (8,3%), 6 enfants de 6 à 12 ans (8,3%) et 4 enfants < 6 ans
- L'âge moyen au diagnostic de PTTc était de 16 ans
- La majorité des patients avaient déjà eu recours à un traitement du PTTc (47 patients soit 97,9 %), qui était principalement du PFC chez 33 (68,8%) patients
- La majorité des patients avaient un score de performance de Lansky/Karnofsky > 90 (31 patients soit 64,6%)
- L'activité moyenne d'ADAMTS13 rapportée était de 3,49%
- 8 patients (16,7 %) ont eu au moins un épisode aigu de PTT au cours des 12 derniers mois

Entre les groupes de traitement, il a été observé des différences notables sur :

- l'âge médian des patients (42,0 ans dans le groupe TAK-755 puis standard de traitement vs 27,0 ans dans le groupe standard de traitement puis TAK-755)
- l'âge médian au diagnostic de la maladie (20 ans dans le groupe TAK-755 puis standard de traitement vs 4 ans dans le groupe standard de traitement puis TAK-755)

Les caractéristiques décrites ci-dessus sont celles de l'ensemble des patients inclus et ne correspondent pas à celles des patients dans les analyses d'efficacité (uniquement les patients adultes et adolescents ≥ 12 ans). Il n'y a donc pas de garanti de la transposabilité de ces caractéristiques à la population analysée.

Dans la cohorte à la demande (n = 5 dont 2 dans le groupe TAK-755 et 3 dans le groupe standard de traitement) :

- Un total de 3 hommes (60,0%) et 2 femmes (40,0%) inclus
- L'âge médian des patients était de 20 ans : tous les patients étaient âgés de plus de 18 ans
- L'âge moyen au diagnostic de PTTc était de 5,5 ans
- 4 patients avaient déjà eu recours à un traitement du PTTc, qui était du PFC chez 2 patients, du plasma mélangé traité par solvant / détergent (PFCM-SD) chez 1 (20,0%) patient, et des concentrés mixtes (FVW : FVIII) chez 1 patient.
- 2 patients avaient un score de performance de Lansky/Karnofsky > 90 et 3 patients entre 50 et 90
- L'activité moyenne d'ADAMTS13 rapportée était de 2,72%
- 1 patient a eu au moins un épisode aigu de PTT au cours des 12 derniers mois

Dans les deux cohortes :

La majorité des patients (93,8% et 60% respectivement dans les cohortes prophylaxie et à la demande) ont au moins déclaré avoir au moins un autre antécédant médical avant de participer à l'étude. Les plus fréquents étaient :

- d'ordre neurologique chez 26 (54,2%) et 1/5 patients dans les cohortes en prophylaxie et à la demande respectivement (dont des migraines [7 patients], des céphalées [11 patients], des accidents vasculaires cérébraux [7 patients] et des léthargies [4 patients]).

- des procédures chirurgicales chez 20 (41,7%) et 1/5 patients dans les deux cohortes respectivement (dont des césariennes [5 patients] des ligature des trompes [4 patients] des cholécystectomies [3 patients]).
- des maladies génétiques chez 18 (37,5%) et 1/5 patients dans les deux groupes respectivement (dont une thrombopénie constitutionnelle [15 patients]).

Il existe des différences concernant ces antécédents dans les deux séquences de traitement de la cohorte en prophylaxie.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'incidence des épisodes aigus de PTT chez les patients recevant le TAK-755 ou le standard de traitement en tant que traitement prophylactique (dans la cohorte prophylaxie) au cours des périodes de traitement correspondantes.

Les épisodes aigus de PTT aigu sont définis par les deux critères suivants :

- Baisse de la numération plaquettaire $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion ou taux $< 100\,000/\mu\text{L}$
- Elévation du taux de LDH $> 2x$ par rapport à l'inclusion ou $> 2x$ la limite de référence supérieure

Les critères de jugement secondaires d'intérêt clinique sans contrôle du risque alpha étaient :

- Proportion d'épisodes aigus de PTT répondant à TAK-755 dans la cohorte prophylaxie et à la demande (défini comme ne nécessitant pas l'apport d'un autre agent contenant de l'ADAMTS13)
- Délai de résolution d'un épisode aigu de PTT après l'instauration d'un traitement aigu par TAK-755 ou le standard de traitement dans la cohorte prophylaxie et à la demande (défini comme le temps entre l'administration du traitement et sa résolution en heures ou en jours)
- Incidence des manifestations cliniques isolées (thrombopénies, anémie hémolytique)

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et seuls ceux d'intérêt clinique seront présentés à titre descriptif et informatif dans cet avis.

Précisions sur les résultats l'analyse intermédiaire

Cette analyse intermédiaire a été introduite dans la version 12 du protocole d'étude datant du 24/02/2021, soit près de 3 ans et demi après l'inclusion du premier patient. Celle-ci était prévue lorsque 30 patients adultes ou adolescents (≥ 12 ans) de la cohorte en prophylaxie auraient complété l'étude (Période 3). Et une analyse finale étaient prévue à la fin de l'étude, lorsque toutes les données d'efficacité, de tolérance, PROs et de PK seront collectées chez les adultes et les enfants.

Bien que l'analyse de l'efficacité soit prévue chez tous les patients, à la date du rapport intermédiaire les analyses fournies se sont concentrées sur les patients adultes et adolescents (âgés ≥ 12 ans) ; les sujets âgés de 6 à 12 ans étant en cours de traitement dans la Période 1 ou 2, et les sujets de moins de 6 ans en cours de traitement dans la Période 1. Ainsi, l'analyse intermédiaire a été réalisée chez 38 patients dans la cohorte prophylaxie (35 adultes et 3 adolescents) et 5 patients dans la cohorte à la demande (tous adultes).

Il est également à noter que, pour cette étude, la taille de l'échantillon nécessaire n'a pas été calculée en fonction de la puissance d'un test de signification. Aucun test statistique formel n'a été prévu dans l'étude. Le nombre de sujets a été déterminé en fonction de considérations pratiques, justifié par le contexte de maladie ultra rare.

Résultats de l'analyse intermédiaire sur le critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur la population MFAS.

La durée d'exposition maximale à TAK-755 a été de 22,6 mois.

Chez les patients analysés (N = 38 patients adultes et adolescents ≥ 12 ans, 17 ont été randomisés pour la séquence « TAK-755 puis standard de traitement » et 21 pour la séquence « Standard de traitement puis TAK-755 ».

Au final, 31/38 (66,7 %) patients ont terminé l'étude (15 ayant la séquence « TAK-755 puis standard de traitement » et 16 la séquence « Standard de traitement puis TAK-755 ») et 1 patient dû arrêter le traitement à l'étude.

Aucun épisode aigu de PTT n'est survenu pendant les périodes de traitements par TAK-755 (Période 1 et 2) ainsi que tout au long de la période 3 chez les 35 patients y étant entrés.

Un épisode aigu de PTT est survenu chez un patient adulte traité par le standard de traitement (plasmathérapie par PFC) durant la période 1. L'épisode aigu a été confirmé par les résultats de laboratoire, révélant une diminution $\geq 50\%$ de la numération plaquettaire ($104 \times 10^9 / L$ au lieu de $239 \times 10^9 / L$ initialement) et une augmentation > 2 fois le taux de LDH depuis l'inclusion ($454 U/L$ au lieu de $188 U/L$ initialement).

Considérant le faible nombre d'épisodes rapportés durant l'étude, seules des analyses descriptives concernant le taux annuel d'épisode aigu de PTT ont été réalisées de manière exploratoire : Taux annuel d'épisode aigu de PTT avec le standard de traitement durant les périodes 1 et 2.

Résultats sur les critères de jugement secondaire sans gestion du risque alpha

Proportion d'épisodes aigus de PTT répondant à TAK-755 dans la cohorte prophylaxie et à la demande (population MFAS)¹³

Les épisodes aigus comptabilisés pouvaient avoir lieu durant les périodes en prophylaxie (Période 1, 2, 3) et à l'inclusion dans la cohorte à la demande.

Au total, 1 épisode de PTT a été déclaré dans la cohorte en prophylaxie et 6 dans la cohorte à la demande (un patient recevant le standard de traitement à la demande a déclaré 2 épisodes).

Parmi ces 7 épisodes, 3 ont été confirmés comme aigus selon les critères définis au protocole parmi lesquels 1 épisode aigu confirmé dans la cohorte prophylaxie (cf. critère de jugement principal), traité et résolu par le standard de traitement et 2 épisodes aigus confirmés dans la cohorte à la demande (1 traité et résolu par TAK-755 et 1 traité et résolu par le standard de traitement).

Délai de résolution d'un épisode aigu de PTT après l'initiation d'un traitement aigu par TAK-755 ou le standard de traitement dans la cohorte prophylaxie et à la demande (population MFAS)

Le délai de résolution d'un épisode de PTT est défini comme le temps entre l'administration du traitement aigu et sa résolution en heures ou en jours.

Dans la cohorte en prophylaxie, pour le patient ayant déclaré un épisode aigu de PTT, l'épisode a été traité et considéré comme résolu en 14,8 jours après l'initiation du traitement standard.

Dans la cohorte à la demande, pour les 2 patients ayant déclarés un épisode aigu de PTT :

- L'un a été traité et considéré comme résolu en 1,5 jours après l'instauration du traitement standard. À noter que pour cet épisode et à cette date, selon le rapport de l'investigateur, les critères de résolution d'un épisode aigu de PTT définis dans le protocole n'ont pas été remplis. Après cet événement, il était prévu que le patient intègre la cohorte prophylaxie. Cependant, entre temps, un second épisode aigu de PTT s'est déclaré, avec des résultats de laboratoire montrant une numération plaquettaire de $23\,000/\mu L$ et un taux de LDH de $652 U/L$ ($>2 \times ULN$ de $246 U/L$).

¹³ Un épisode aigu de PTT répondant au traitement par TAK-755 est défini comme résolu lorsqu'il ne nécessite pas l'apport d'un autre agent contenant de l'ADAMTS13 et que :

- La numération plaquettaire est $\geq 150\,000/\mu L$ ou que cette numération est comprise dans l'intervalle à $\pm 25\%$ par rapport à l'inclusion et que ;
- L'augmentation du taux de LDH est $\leq 1,5$ fois la limite normale supérieure ou $\leq 1,5$ fois la valeur à l'inclusion.

Ces résultats de laboratoires ont été répertoriés comme évènements indésirables, sévères mais non graves, et non liés au traitement. Ce second épisode a été déclaré comme résolu 2 jours après son début, sans toutefois encore une fois répondre aux critères de résolution définis dans le protocole.

- L'autre a été traité et considéré comme résolu en 3 jours après l'initiation de TAK-755.

Incidence des manifestations cliniques isolées (thrombopénies, anémie hémolytiques mécaniques, symptômes neurologiques, dysfonction rénale, douleurs abdominales)

Tableau 1 : Incidence des manifestations cliniques isolées dans la cohorte prophylaxie – Population MFAS

Evènements	TAK-755 (N=37)	Standard de traitement (N=38)
	Taux annualisé, moyenne (écart -type)	
Thrombopénie	0,74 (0,257)	1,73 (0,533)
Anémie hémolytique microangiopathique	0,26 (0,130)	0,74 (0,244)
Dysfonction rénale	0,10 (0,078)	0,08 (0,059)
Symptômes neurologiques	0,18 (0,093)	0,29 (0,142)
Douleurs abdominales	0,11 (0,068)	0,17 (0,094)
Autres manifestations isolées	0,33 (0,127)	0,81 (0,244)

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée au sein de différents critères de jugement secondaires à l'aide des questionnaires cTTP-PEC, SF-36, TSQM-9, EQ-5D et PedsQL, mais compte tenu de leur nature exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude de continuation (3002 – NCT04683003)

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, non comparative, multicentrique (36 centres dans 11 pays dont 4 centres en France ayant inclus 11 patients). Elle a été conçue afin de notamment poursuivre la collecte des données d'efficacité et de tolérance chez les patients issus de l'étude 281102 et poursuivant leur traitement jusqu'à 3 ans. Des patients naïfs de traitement par TAK-755 ou n'étant pas issus de l'étude 281102 pouvaient également être inclus.

Comme pour l'étude pivot, l'étude est composée de deux cohortes :

- Une cohorte prophylaxie composée de patients atteints de PTTc sévère sans signe d'épisode aigu à l'inclusion. Ces patients étaient traités par TAK-755 en tant que traitement prophylactique à long terme.
- Une cohorte à la demande : composée de patients atteints de PTTc sévère, ayant un épisode aigu de PTT à l'inclusion. Ces patients étaient traités par TAK-755 en tant que traitement aigu des épisodes aigus de PTT.

Pour la cohorte prophylaxie, les patients pouvaient :

- provenir de l'étude 281102 s'ils l'avaient terminée dans la cohorte prophylaxie (patients *rollover*) ou s'ils l'avaient quitté en raison d'une réaction allergique au standard de traitement (patients *non-rollover*)
- provenir d'un accès dérogatoire (patients *non-rollover*)
- avoir reçu TAK-755 durant l'étude de phase I (patients *non-rollover*)
- être naïf de TAK-755 (patients *non-rollover*)

Ces patients ont été suivis durant 3 ans.

Pour la cohorte à la demande, la durée de suivi était fixée à 1 mois après l'initiation du traitement aigu. Une fois l'épisode aigu résolu, les patients pouvaient choisir soit d'intégrer la cohorte prophylaxie, soit d'arrêter le traitement à l'étude.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la tolérance à long terme de TAK-755 en termes d'événements indésirables (EI) et d'EI graves (EIG) dans les cohortes en prophylaxie et à la demande.

Parmi les objectifs secondaires de l'étude, on peut également noter l'évaluation de l'efficacité du traitement prophylactique et aigu par TAK-755 pour la prévention et le traitement des épisodes aigus de PTT.

L'étude a débuté le 14/04/2021 (1^{er} patient inclus) et l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire a eu lieu le 12/08/2022.

Traitements reçus

Pour la cohorte prophylaxie : Un total de 36 patients a reçu TAK-755 en tant que traitement prophylactique, à la dose de 40 UI/kg (± 4 UI/kg) en perfusion IV lente (2 à 4mL/min) et à la même fréquence que précédemment c'est-à-dire :

- Pour les patients *rollover* : à la même fréquence que lorsqu'ils ont terminé l'étude 281102
- Pour les patients *non-rollover* issus d'un accès dérogatoire : à la même fréquence que pour cet accès dérogatoire
- Pour les patients *non-rollover* traités par PFC ou PFCM-SD une fois par semaine ou plus : une fois par semaine
- Pour les patients *non-rollover* traités par facteur VIII/VW une fois par semaine ou plus: une ou deux fois par semaine, à la discrétion de l'investigateur.
- Pour les autres patients *non-rollover* (ayant quitté l'étude 281102 en raison d'une réaction allergique au standard de traitement ou traités par PFC, PFCM-SD ou facteur VIII/VW moins fréquemment qu'une fois par semaine) : deux fois par semaine

Pour la cohorte à la demande : Aucun patients n'a reçu TAK-755 en tant que traitement aigu. La posologie prévue était la suivante : 40 UI/kg (± 4 UI/kg) de TAK-755 au jour 1 puis 20 UI/kg (± 2 UI/kg) au jour 2, et 15 UI/kg ($\pm 1,5$ UI/kg) au jour 3. Cette dose était ensuite maintenue chaque jour jusqu'au 2^{ème} jour suivant la résolution de l'épisode aigu de PTT.

Les patients pouvaient recevoir une dose supplémentaire de TAK-755 si la réponse n'était pas adéquate après 1 semaine de traitement.

Concernant les traitements concomitants, les patients étaient autorisés à prendre des corticoïdes avec l'administration de PFC durant l'étude et dans les 30 jours précédant l'étude, pour prévenir les réactions allergiques. En revanche, les immunomodulateurs, les corticoïdes avec un équivalent de plus de 10mg/jour d'hydrocortisone ou une autre molécule en cours de développement ne sont pas autorisés pendant les mêmes périodes.

Population de l'étude

Pour les patients *rollover* de la cohorte prophylaxie, les patients inclus étaient âgés de 0 à 70 ans, diagnostiqués d'une déficience héréditaire sévère en ADAMTS13 et ont terminé l'étude 281102 dans la cohorte prophylaxie.

Ils ne devaient pas avoir de symptômes sévères de PTT (taux de plaquette $< 100\ 000/\mu\text{L}$ et LDH $> 2\times$ limite de référence supérieure).

Pour les patients *non-rollover* de la cohorte prophylaxie (exceptés ceux provenant d'un accès dérogatoire et ceux ayant quitté l'étude 281102 en raison d'une réaction allergique au le standard de traitement) et les patients de la cohorte à la demande, les patients inclus étaient âgés de 0 à 70 ans, diagnostiqués d'une déficience héréditaire sévère en ADAMTS13, non issus de la cohorte en prophylaxie de l'étude 281102 ou issus de la cohorte à la demande pour le traitement d'un épisode aigu et n'ayant pas reçu de traitement prophylactique.

Ils ne devaient pas avoir d'autre cause d'anémie hémolytique mécaniques (incluant les formes acquises de PTT).

Pour les autres patients *non-rollover* (ceux provenant d'un accès dérogatoire et ceux ayant quitté l'étude 281102 en raison d'une réaction allergique au le standard de traitement) de la cohorte prophylaxie, les patients inclus étaient âgés de 0 à 70 ans, diagnostiqués d'une déficience héréditaire sévère en ADAMTS13.

Ils ne devaient pas avoir de symptômes sévères de PTT (taux de plaquette < 100 000/μL et LDH >2x limite de référence supérieure) et d'autre cause d'anémie hémolytique mécaniques (incluant les formes acquises de PTT).

Les populations d'analyse prédéfinies ont été :

- SAS (*Safety Analysis Set*, population d'analyse de la tolérance) : tous les patients traités avec au moins une dose de TAK-755 dans le cadre de l'étude de continuation 3002.
- FAS (*Full Analysis Set*, population d'analyse de l'efficacité) : tous les patients dont le diagnostic de PTTc a été confirmé et qui ont reçu au moins une dose de TAK-755 dans le cadre de l'étude de continuation 3002.

Effectifs de l'étude

A la date de l'analyse intermédiaire :

- aucun patient n'a été inclus dans la cohorte à la demande
- 47 patients ont été inclus dans la cohorte prophylaxie :
 - 33 sont des patients *rollover* (ayant terminé de l'étude pivot 281102 dans la cohorte prophylaxie)
 - 14 sont des patients *non-rollover* dont : 1 patient a été traité par TAK-755 dans l'étude de phase I et les autres étaient tous naïfs de TAK-755.

Parmi les 47 patients inclus dans la cohorte prophylaxie, 36 ont reçu au moins une dose de TAK-755 dans l'étude de continuation et sur les 11 qui n'ont pas été traités, 9 n'avaient pas encore reçu TAK-755 à la date d'analyse et 2 ne remplissaient plus les critères d'inclusion. Enfin, 1 patient a interrompu le traitement pour cause de grossesse et 35 étaient en cours de traitement avec TAK-755 à la date d'analyse (1 patiente ayant interrompu le traitement pour cause de grossesse).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients était de 40 ans : 1 (2,8%) patient était adolescent (de 12 à 18 ans) et les autres étaient des adultes (97,2%). La majorité des patients (63,9%) étaient des femmes.

Parmi les 7 patients *non-rollover* ayant reçu au moins une dose de TAK-755 dans l'étude de continuation, 6 (85,7 %) étaient précédemment traités par du PFC et 1 (14,3 %) par du PFCM-SD. Chez 6 de ces patients, l'activité ADAMTS13 à l'inclusion était en moyenne de 1,5%.

Concernant les 36 patients *rollover* ayant reçu au moins une dose de TAK-755 dans l'étude de continuation, les caractéristiques de leur maladie à l'inclusion dans l'étude de continuation ne sont pas rapportées en détail dans le rapport d'étude.

Critères de jugement

Cette étude ne comprenait pas de critère de jugement principal d'efficacité car l'objectif principal de l'étude était la tolérance.

Les critères de jugement secondaires d'intérêt clinique sans contrôle du risque alpha étaient :

- Nombre et incidence des épisodes aigus de PTT chez les patients traités par TAK-755 en tant que traitement prophylactique.
- Nombre et proportion d'épisodes aigus de PTT résolu par TAK-755 en tant que traitement aigu
- Délai de résolution d'un épisode aigu de PTT après l'initiation d'un traitement aigu par TAK-755
- Incidence des manifestations cliniques isolées (thrombopénies, anémie hémolytiques mécaniques, symptômes neurologiques, dysfonction rénale, douleurs abdominales) chez les patients recevant TAK-755 en prophylaxie

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et seuls certains seront présentés à titre descriptif et informatif dans cet avis.

Précisions sur les résultats l'analyse intermédiaire

Cette analyse intermédiaire a été introduite dès la 1^{ère} version du protocole. Celle-ci était prévue lorsque 30 patients adultes ou adolescents (≥ 12 ans) auraient complété l'étude pivot (Période 3).

Bien que l'analyse de l'efficacité soit prévue chez tous les patients, à la date du rapport intermédiaire aucun patient de moins de 12 ans n'avait reçu de dose de TAK-755. Les résultats présentés ci-dessous concernent donc les patients adultes et adolescents (âgés ≥ 12 ans). Ces résultats ont été observés sur une période de suivi moyenne de 0,58 an soit environ 7 mois (jusqu'à 1,4 an max), et, pour les patients *rollover* spécifiquement, sur une période de suivi moyenne de 0,67 ans soit environ 8 mois de suivi supplémentaire après l'étude pivot.

Il est également à noter que, pour cette étude, la taille de l'échantillon nécessaire n'a pas été calculée en fonction de la puissance d'un test de signification. Aucun test statistique formel n'a été prévu dans l'étude. Le nombre de sujets a été déterminé en fonction de considérations pratiques, justifié par le contexte de maladie ultra rare.

Résultats de l'analyse intermédiaire sur le critère de jugement principal

Cette étude ne comprenait pas de critère de jugement principal d'efficacité car l'objectif principal de l'étude était la tolérance.

Résultats sur les critères de jugement secondaire sans gestion du risque alpha

L'analyse des critères de jugement secondaires a été réalisée sur la population FAS.

Aucun épisode aigu de PTT n'a été observé durant l'étude de continuation. Ainsi le taux annuel d'épisode aigu de PTT au moment de l'analyse était de 0.

Bien qu'aucun épisode aigu de PTT ne soit survenu durant l'étude de continuation, 1 patient *non-rollover* a eu un épisode aigu avant l'administration de la première dose de TAK-755 en prophylaxie. Cet épisode traité et résolu par TAK-755 en 6 jours de traitement. Au total, ce patient a reçu 164,91 UI/kg de TAK-755 avec une dose initiale de 40 UI/kg et 6 doses quotidiennes variant de 14,3 à 19,3 UI/kg jusqu'à la résolution de l'épisode puis 14,4 UI/kg les 2 jours suivant.

Tableau 2 : Incidence des manifestations cliniques isolées – Population FAS

Evènements	Rollovera (N=29)	Non rollover (N=7)	Total (N=36)
------------	---------------------	-----------------------	-----------------

	Taux annualisé, moyenne (écart -type)		
Thrombopénie	0,69 (1,86)	0,34 (0,89)	0,62 (1,71)
Anémie hémolytique microangiopathique	0,26 (0,99)	1,68 (4,44)	0,54 (2,12)
Symptômes neurologiques	1,79 (3,7)	0,67 (1,76)	1,57 (3,42)
Douleurs abdominales	0,17 (0,74)	1 (2,65)	0,33 (1,32)
Autres manifestations isolées	0,35 (0,79)	0,67 (1,78)	0,41 (1,03)

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée au sein de différents critères de jugement secondaires à l'aide des questionnaires cTTP-PEQ, SF-36, TSQM-9, EQ5D et PedsQL mais compte tenu de leur nature exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Le profil de tolérance de TAK-755 se base majoritairement sur les résultats de tolérance intermédiaires observés chez l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement dans l'étude pivot (281102) (incluant les enfants de < 12 ans) et dans l'étude de continuation (3002).

Données issues de l'étude 281102

Dans l'étude pivot, au total, 49 patients ont été exposés au TAK-755 pendant une durée médiane de 13,29 mois (allant de 0,1 à 22,6 mois). La durée médiane d'exposition par groupe d'âge était de 13,68 mois pour les adultes, 14,02 mois pour les adolescents (entre 12 et 18 ans), 3,91 mois pour les enfants entre 6 et 12 ans et 1,02 mois pour les enfants < 6 ans. Les patients de la cohorte prophylaxie ont reçu une dose moyenne de 39,95 UI/kg par injection de TAK-755 et cette dose variait de 19,9 à 22,5 UI/kg dans la cohorte à la demande. Les patients de la cohorte en prophylaxie ont en moyenne reçu 29,8 doses de TAK-755 et 15,7 avec le standard de traitement. Dans la cohorte à la demande, 2 patients ont reçu respectivement 4 et 6 doses de TAK-755 et 3 patients ont reçu en 3 à 5 doses du standard de traitement.

Durant les périodes 1 et 2 (*cross over*) de la cohorte prophylaxie, 32/45 (71,1 %) patients ont eu au moins un évènement indésirable (EI) lorsqu'ils étaient traités par TAK-755 vs 34/44 (84,1 %) patients pour le traitement standard. Durant la période 3 sous TAK-755 (en mono-bras), le pourcentage d'EI a été de 72,2 % (26/36 patients). Aucun patient traité par TAK-755 n'a eu d'EI dans la cohorte à la demande.

Les EI les plus fréquents au cours du traitement prophylactique par TAK-755 ont été des céphalées (24,4 % pour TAK-755 vs 22,7 % pour le standard de traitement durant la période de *cross over* et 25 % durant la période 3), des rhinopharyngites (13,3 % vs 11,4 % durant la période de *cross over* et 11 % durant la période 3), des migraines (13,3 % vs 6,8 % durant la période de *cross over* et 11,1 % durant la période 3), des léthargies, (8,9 % vs 6,8 % durant la période de *cross over* et 11,1 % durant la période 3), des nausées (8,9 % vs 4,5 % durant la période de *cross over* et 11,1 % durant la période 3), des douleurs abdominales (4,4 % vs 9,1 % durant la période de *cross over* et 11,1 % durant la période 3), la diarrhée (13,3 % vs 2,3 % durant la période de *cross over* et 5,6 % durant la période 3) et des vertiges (8,9 % vs 0 durant la période de *cross over* et 11,1 % durant la période 3).

Certains EI ont été plus fréquents au cours du traitement prophylactique par le standard de traitement, notamment, de la fatigue (2,2 % pour TAK-755 vs 15,9 % pour le standard de traitement durant la période de *cross over* et 8,3 % durant la période 3), des réductions de la numération plaquettaire (6,7 % pour vs 11,4 % durant la période de *cross over* et 25 % durant la période 3), de l'urticaire (0 vs 13,6 % durant la période de *cross over* et 5,6 % durant la période 3) et des douleurs oropharyngées (11,4 % vs 4,4 % durant la période de *cross over* et 0 durant la période 3).

Des EI liés aux traitements prophylactiques ont été rapportés chez 4/45 (8,97 %) patients recevant TAK-755 durant la période de *cross over* (2,8 % durant la période 3) vs 21/44 (47,7 %) patients pour le standard de traitement.

Des EIG dans la cohorte prophylaxie ont été rapportés chez 1/45 (2,2 %) patient recevant TAK-755 durant la période de *cross over* (tachycardie) vs 7/44 (15,9 %) patients pour le standard de traitement. Durant la période 3, 4/36 (11,1%) patients ont rapporté 1 EIG (1 cas respectivement de thrombopénie congénitale, de douleur abdominale, de pneumonie et de kyste ovarien). A noter que pour un patient traité par le standard de traitement, 1 des EIG a été considéré comme lié au traitement (fièvre) et a conduit à son arrêt.

Enfin, dans la cohorte à la demande, un patient recevant le traitement standard a déclaré des EIG de thrombopénie et d'augmentation du taux de LDH sanguin.

Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude.

Données issues de l'étude 3002

Dans l'étude de continuation, 36 patients (tous de la cohorte prophylaxie) ont été exposés au TAK-755 pendant une durée médiane de 5,1 mois (allant de 0 à 15,8 mois) : 23/36 (63,9 %) patients ont reçu TAK-755 pendant au moins 3 mois, 11/36 (47,2 %) pendant au moins 6 mois et 3/36 (8,3 %) pendant au moins 12 mois. Les patients ont reçu une dose moyenne de 40 UI/kg par injection de TAK-755 avec en moyenne 19,3 doses par patient.

Parmi ces 36 patients :

- 20 (55,6 %) ont eu au moins un EI. Les EI les plus fréquents ont été la COVID-19 (30,6%), des céphalées (27,8%), des migraines (13,9%) et des douleurs abdominales, de la fatigue, des vertiges (11,1% chacun). La majorité des EI ont été d'intensité faible à modérée et 6 (16,7%) patients ont rapporté 13 EI d'intensité sévère.
- 2 (5,6 %) ont eu au moins un EI lié au traitement (nausées, thrombopénie et sensation de chaleur pour 1 patient et sensation de chaleur et distensions abdominales pour 1 patient)
- 3 (8,3 %) patients ont eu au moins un EIG, tous liés à l'occurrence d'un épisode subaigu de PTT (infection à campylobacter, un autre au COVID-19 et le dernier une thrombopénie)

Aucun EI n'a conduit à l'arrêt du traitement et aucun décès n'a été rapporté au cours du suivi.

Le résumé des risques du PGR de TAK-755 (version 0.2 du 10/04/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Résumé des risques du PGR de TAK-755 (version 0.2 du 10/04/2023)

Risques importants identifiés	Aucun.
Risques importants potentiels	– Anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le ADAMTS13r – Réactions d'hypersensibilité
Informations manquantes	– Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement

3.4 Données d'utilisation

TAK-755 est disponible, après le premier octroi de l'ANSM le 1er avril 2022, en accès compassionnel. A ce jour 5 patients sont traités en France dans le cadre de ce dispositif (1 enfant et 4 adultes). Par ailleurs, aucun recueil de données n'a pas été mis en place pour ces accès compassionnels.

TAK-755 est également disponible dans d'autres pays dans le cadre d'un Global Early Access Program.

3.5 Modification du parcours de soins

TAK-755 grâce à ses caractéristiques pharmacologiques, pourrait être administré en ambulatoire.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Adulte et pédiatrie

Les seules études en cours dans l'indication évaluée sont celles présentés dans ce dossier (étude pivot 281102 et de continuation 3002). Le rapport final de l'étude pivot 281102 sera disponible au courant de l'été 2024 et celui de l'étude 3002 quant à lui ne sera disponible qu'en début de l'année 2027.

→ Dans d'autres indications

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT05714969	Etude de TAK-755 (ADAMTS13r/ TAK-755) avec peu ou pas de traitement d'échange plasmatique (PEX) chez des adultes atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique immun (PTTi) Objectif principal : déterminer le pourcentage de patients avec une réponse clinique sans l'utilisation d'échange plasmatiques	Etude finalisé (estimée) : 15/03/2025

4. Discussion

Au total, la rapport efficacité/tolérance de TAK-755 repose sur les résultats uniquement descriptifs de l'analyse intermédiaire de 2 études de phase III :

- Une étude pivot comparative vs standard de traitement (plasmathérapie), randomisée (1 :1), ouverte, évaluant l'efficacité et la tolérance de TAK-755 en tant que traitement prophylactique à long terme chez des patients atteints de PTTc sévères et en tant que traitement à la demande des épisodes aigus chez des patients présentant un épisode aigu de PTT.
- Une étude dite de continuation non comparative et conçue afin de notamment poursuivre la collecte des données d'efficacité et de tolérance de TAK-755 en tant que traitement prophylactique et à la demande chez les patients ayant terminé l'étude pivot mais également des patients naïfs de traitement par TAK-755 ou n'étant pas issus de l'étude 281102.

Dans l'étude pivot, aucun épisode aigu de PTT n'est survenu chez les 37 patients adultes et adolescents (âgés ≥12 ans) pendant les périodes de traitements par TAK-755 en prophylaxie, tandis qu'un épisode est survenu chez un patient adulte (sur 38 au total) traité par le standard de traitement (plasmathérapie par PFC). Concernant le traitement des épisodes aigus de PTT par TAK-755 le seul épisode aigu confirmé et traité par TAK-755 a été résolu en 3 jours. Pour les épisodes aigus de PTT résolus par le standard de traitement (n=2), le délai de résolution était de 14,8 et 1,5 jours.

Le comparateur de l'étude pivot, la plasmathérapie, soulève quelques limites, notamment en termes :

- d'efficacité (avec seulement 1/3 des patients qui seraient soulagés, un apport limité en ADAMTS13 (environ 30 %) avec un surplus d'autres facteurs de l'hémostase),
- de tolérance (immunogénicité et chocs, hypervolémie, douleurs au site d'injection, épuisement du capital veineux et infections, démangeaisons),

- de qualité de vie (altération de la qualité de vie du fait des hospitalisations de jour toutes les 2/3 semaines, anxiété, faible observance) et d'impact socioéconomique (arrêts et absences au travail ou à l'école)
- d'accessibilité (non homogène sur l'ensemble du territoire français car dépend de la collecte de plasma avec des ruptures de stock ou tensions d'approvisionnement récurrents).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Le caractère uniquement descriptif des résultats de cette analyse intermédiaire, introduit au protocole 3 ans et demi après l'inclusion du premier patient
- Les potentiels biais introduits par la méthodologie de l'étude :
 - Son caractère ouvert, sans contrôle des biais possibles d'évaluation dans la mesure des événements par l'investigateur (épisodes aigus, subaigus...)
 - Les différences de certaines caractéristiques à l'inclusion entre les deux séquences de traitement (notamment l'âge médian à l'inclusion et au diagnostic de la maladie),
 - Les populations analysées diffèrent qualitativement et quantitativement (séquences vs périodes, FAS/MFAS/PP) selon les analyses présentées, rendant difficiles la lecture et l'interprétation des résultats présentés.
 - La possibilité pour les patients de la cohorte à la demande d'intégrer la cohorte prophylaxie sans nouvelle randomisation (3 patients concernés sur les 48 inclus), diminuant l'effet de la randomisation en termes de comparabilité des groupes
 - Le choix d'un schéma en *cross over* nécessitant de s'assurer de la pertinence clinique (état stable des malades d'une période à l'autre), mais sans évaluation des patients au début de chaque période

Dans l'étude de continuation, aucun épisode aigu de PTT n'est survenu chez les 36 patients (35 adultes et 1 adolescent ≥ 12 ans) traités par TAK-755 en prophylaxie et suivis sur une période de 7 mois en moyenne.

Le profil de tolérance de TAK-755 semble acceptable au regard de la pathologie et de celui du standard de traitement (plasmathérapie). Dans l'étude pivot, environ 70% des patients de la cohorte prophylaxie ont eu au moins un EI lorsqu'ils étaient traités par TAK-755. Les événements indésirables (EI) les plus fréquents ($\geq 10\%$ de la population) au cours du traitement prophylactique par TAK-755 ont été des céphalées, des rhinopharyngites, des migraines, des léthargies, des nausées, des douleurs abdominales, de la diarrhée et des vertiges. Quatre EI graves ont été déclarés lors du traitement prophylactique par TAK-755 dans l'étude pivot (tachycardie, thrombopénie congénitale, douleur abdominale, pneumonie et kyste ovarien) et 3 dans l'étude de continuation (1 infection à campylobacter, 1 cas de COVID-19 et une thrombopénie).

Enfin, la Commission regrette l'absence de donnée chez les patients < 12 ans :

- qui représentent une grande partie des patients en France
- qui sont connus pour avoir un phénotype plus sévère de PTTc
- afin de prévenir les complications chroniques en particulier neuropsychiatriques.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et malgré les limites méthodologiques suscitées limitant l'interprétation des résultats, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité. L'impact sur qualité de vie n'est à ce jour pas démontré, bien qu'attendu.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de TAK-755 (apadamtase alfa) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- Le PTTc est une pathologie spontanément mortelle sans traitement, débutant dans l'enfance dans la majorité des cas, avec une mortalité élevée chez les moins de 20 ans (56 %) ;
- Le tableau clinique est variable, allant jusqu'à l'atteinte de plusieurs organes (cerveau et cœur surtout) et impactant fortement la qualité de vie des patients et de son entourage avec le temps.
- Son incidence est évaluée à 1 à 2 cas par million d'habitants et sa prévalence à 13 cas par million d'habitants.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la plasmathérapie au long cours (prophylaxie) et à la demande, qui constitue le traitement standard actuel n'est pas un traitement spécifique du PTTc. En effet, son utilisation, surtout au long cours, soulève quelques limites, notamment en termes :

- d'efficacité (avec seulement 1/3 des patients qui seraient soulagés, un apport limité en ADAMTS13 (environ 30 %) avec un surplus d'autres facteurs de l'hémostase),
- de tolérance (immunogénicité et chocs, hypervolémie, douleurs au site d'injection, épuisement du capital veineux et infections, démangeaisons),
- de qualité de vie (altération de la qualité de vie du fait des hospitalisations de jour toutes les 2-3 semaines, anxiété, faible observance) et d'impact socioéconomique (arrêts et absences au travail ou à l'école),
- d'accessibilité (non homogène sur l'ensemble du territoire français car dépend de la collecte de plasma avec des ruptures de stock ou tensions d'approvisionnement récurrents).

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque le PTTc est une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

TAK-755 (apadamtase alfa) est susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, en termes :
 - d'efficacité, avec :

- aucun épisode aigu de PTT recensé chez les patients adultes et adolescents (âgés ≥ 12 ans) pendant les périodes de traitement par TAK-755 en prophylaxie dans les études pivot (281102 – NCT03393975) et de continuation (3002 – NCT04683003), tandis qu'un épisode est survenu chez un patient adulte (sur 38 au total) traité par le standard de traitement (plasmathérapie par PFC)
- une incidence plus faible dans ces études d'événements subaigus et de manifestations cliniques isolées avec le TAK-75 par rapport au standard de traitement, qui sont des critères de jugement cliniquement pertinents dans cette pathologie,
- de tolérance, avec un profil plus favorable que celui du standard de traitement (plasmathérapie)
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- Il comble un besoin médical partiellement couvert par la plasmathérapie compte tenu des limites soulevées par ce traitement.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de TAK-755 (apadamtase alfa) dans l'indication « 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 ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

➔ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 1 an.

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.