Décision n° 2024.0346/DC/SEM du 12 décembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité **ADZYNMA (ADAMTS13r)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 12 décembre 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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité **ADZYNMA (ADAMTS13r)** ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire TAKEDA France SAS pour la spécialité **ADZYNMA (ADAMTS13r)** reçue le 11 septembre 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 20 septembre 2024 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 30 octobre et 4 novembre 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 30 octobre et 9 novembre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 27 novembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **ADZYNMA (ADAMTS13r)**, dans l'indication « traitement enzymatique substitutif (TES) chez les enfants de moins de 12 ans atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13 », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire TAKEDA France SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

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 le PTTc est une pathologie 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 impacte fortement la qualité de vie du patient. Il a également de lourdes répercussions pour son entourage. Son incidence est évaluée à 1 à 2 cas par million d'habitants et sa prévalence à 13 cas par million d'habitants.
- Ce médicament est présumé innovant (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 matière d'efficacité. En effet, aucun épisode aigu de PTT n'a été recensé pendant les périodes de traitement par apadamtase alpha en prophylaxie dans l'étude pivot en cross over

(281102), tandis qu'un épisode est survenu chez un patient adulte traité par le standard de traitement, à savoir la plasmathérapie par PFC. En outre, un seul épisode aigu confirmé est survenu chez un patient pédiatrique traité par apadamtase alpha en prophylaxie dans l'étude d'extension en bras unique (3007), et une incidence plus faible dans ces 2 études d'événements subaigus et de manifestations cliniques isolées avec l'apadamtase alpha a été observé par rapport au standard de traitement, qui sont des critères de jugement cliniquement pertinents dans cette pathologie. ADZYNMA (ADAMTS13r) est également susceptible d'apporter un changement substantiel en matière de tolérance, avec un profil plus favorable que celui du standard de traitement par plasmathérapie. ADZYNMA (ADAMTS13r), 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 inhérentes à ce traitement.

- Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la plasmathérapie au long cours (en prophylaxie) et à la demande constitue le seul traitement standard actuel. Son utilisation, surtout au long cours, soulève plusieurs limites, notamment en termes : d'efficacité avec seulement 1/3 des patients qui seraient soulagés, la dose précise d'ADAMTS13 administrée n'est pas connue, avec un apport non nécessaire d'autres facteurs de l'hémostase, de tolérance avec immunogénicité et chocs, hypervolémie, douleur au site d'injection, épuisement du capital veineux, infections et démangeaisons, de qualité de vie du fait des hospitalisations de jour toutes les 2-3 semaines, anxiété et d'impact socioéconomique en lien avec les arrêts et absences au travail ou à l'école, et enfin d'accessibilité suite à des ruptures de stock ou tensions d'approvisionnement récurrentes.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare, et invalidante pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.

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 :

**ADZYNMA 500 UI (CIP : 34009 302 977 9 7)
ADZYNMA 1 500 UI (CIP : 34009 302 978 0 3)
poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon**

du laboratoire TAKEDA France SAS

dans l'indication «traitement enzymatique substitutif (TES) chez les enfants de moins de 12 ans atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13 »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect 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 12 décembre 2024.

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

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

apadamtase alpha

ADZYNMA 500 UI et 1500
UI,

Poudre et solvant pour solution injectable

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 27 novembre 2024

- Purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc)
- Enfant / nourrisson / nouveau-né

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « ADZYNMA est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) chez les enfants de moins de 12 ans 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 sante 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 impacte fortement la qualité de vie du patient et de son entourage.
- La prévalence du PTTc dans le monde est variable et estimée entre 0,4 et 16,7 cas par million d'habitants. En France, l'incidence du PTTc peut être estimée à 1 à 2 nouveaux cas par an et on dénombre actuellement environ 80 à 90 patients.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la plasmathérapie au long cours (en prophylaxie) et à la demande constitue le seul traitement standard actuel. Son utilisation, surtout au long cours, soulève plusieurs limites, notamment en termes :

- d'efficacité avec seulement 1/3 des patients qui seraient soulagés,
- la dose précise d'ADAMTS13 administrée n'est pas connue, avec un apport non nécessaire d'autres facteurs de l'hémostase,
- de tolérance avec immunogénicité et chocs, hypervolémie, douleur au site d'injection, épuisement du capital veineux, infections et démangeaisons,

- de qualité de vie du fait des hospitalisations de jour toutes les 2-3 semaines, anxiété et d'impact socioéconomique en lien avec les arrêts et absences au travail ou à l'école,
- d'accessibilité suite à des ruptures de stock ou tensions d'approvisionnement récurrentes.

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

ADZYNMA (apadamtase alpha) 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 matière :
- d'efficacité, avec :
- aucun épisode aigü de PTT recensé pendant les périodes de traitement par apadamtase alpha en prophylaxie dans l'étude pivot en cross over (281102), tandis qu'un épisode est survenu chez un patient adulte traité par le standard de traitement, à savoir la plasmathérapie par PFC,
- un seul épisode aigü confirmé survenu chez un patient pédiatrique traité par apadamtase alpha en prophylaxie dans l'étude d'extension en bras unique (3007),
- une incidence plus faible dans ces 2 études d'évènements subaigus et de manifestations cliniques isolées avec l'apadamtase alpha 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 par 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 inhérentes à ce traitement.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	9
3.	Synthèse des données	9
3.1	Données disponibles	9
3.2	Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1	Etude pivot versus plasmathérapie (281102)	10
3.2.2	Etude 3002 d'extension	22
3.3	Profil de tolérance	29
3.4	Synthèse des données d'utilisation	30
3.5	Modification du parcours de soins	31
3.6	Programme d'études	31
4.	Discussion	32
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	34
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	35
5.2	Absence de traitement approprié	35
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	35
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	35
5.5	Recommandations	36

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Précisions	A noter qu'en parallèle de cette demande d'accès précoce post-AMM, ADZYNMA fait également l'objet d'une évaluation par la CT d'une demande d'inscription dans l'ensemble de l'indication de l'AMM, à savoir : « ADZYNMA est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) chez les patients adultes et enfants atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13. ADZYNMA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge ».
Indication concernée par l'évaluation	– Périmètre de l'indication concerné par la demande : « ADZYNMA est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) chez les enfants de moins de 12 ans atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13 »
DCI (code ATC) Présentations concernées	apadamtase alpha (B01AD13) ADZYNMA 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable – Boite de 1 flacon (CIP : 34009 302 977 9) ADZYNMA 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable – Boite de 1 flacon (CIP : 34009 302 978 0)
Laboratoire	TAKEDA France SAS (exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 01/08/2024 Spécificités : AMM sous circonstances exceptionnelles, associée à un PGR, à des mesures additionnelles de réduction du risque et à une étude de sécurité post-AMM (PASS). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en hématologie ou en néphrologie et aux médecins compétents en maladie du sang – Statuts particuliers <ul style="list-style-type: none"> • Médicament orphelin (03/12/2008) • Accès précoce pré-AMM (08/02/2024)¹ chez les patients âgés de 12 ans et plus • Accès compassionnel (01/04/2022)
Posologie dans l'indication évaluée	Traitement enzymatique substitutif prophylactique : 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 de la réponse clinique. Traitement enzymatique substitutif à la demande (en cas d'épisode aigu de PTT) : perfusion intraveineuse (IV) de : – 40 UI/kg de poids corporel le jour 1 – 20 UI/kg de poids corporel le jour 2

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]

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
<ul style="list-style-type: none"> – 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 <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un traitement enzymatique substitutif (TES) de la classe des agents antithrombotiques.
Mécanisme d'action	<p>ADZYNMA (apadamtase alpha) contient la substance active ADAMTS13 recombinante (ADAMTS13r) qui est utilisée comme traitement enzymatique substitutif. L'ADAMTS13 est une métalloprotéase à zinc plasmatique 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.</p> <p>L'utilisation de ADZYNMA 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 chez les patients atteints de PTTc.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe, ADZYNMA (apadamtase alpha) n'est à ce jour pas pris en charge. – Aux Etats-Unis, ADZYNMA (apadamtase alpha) a obtenu une AMM le 9 novembre 2024 dans une indication superposable à celle validée en Europe².
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 08/02/2024 dans l'indication suivante : « TAK-755 ³ 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 ». Il s'agit d'une indication restreinte par rapport à l'AMM octroyée qui ne comporte pas de limite d'âge.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 27 novembre 2024. • Date d'adoption : 27 novembre 2024. – 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

² FDA. BLA approval letter for ADZYNMA. 2023. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/173760/download?attachment>

³ TAK-755 est l'ancien nom de marque.

(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.⁴

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 dans plus de 50% des cas ou dans l'enfance (en général avant l'âge de 10 ans) ; 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).⁴

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 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.⁴

Il s'agit d'une maladie grave et spontanément mortelle sans traitement, dont le 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.⁴ Sans traitement, la mortalité à la suite de ces épisodes peut atteindre 90%.^{5,6}

Le pronostic d'un PTT au diagnostic peut être évalué sur l'existence d'atteintes cérébrales et cardiaques, par rapport à l'âge, et sur un taux de LDH très élevé (> 10 fois la normale), traduisant une souffrance d'organes.

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 dépression sévère après un épisode de PTT, et l'espérance de vie est diminuée en raison d'un surcroît de comorbidités chez ces patients, en particulier de pathologies cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus du myocarde) et malignes.

Épidémiologie

⁴ HAS (Coppo P, Veyradier A, Benhamou Y). Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) : Purpura thrombotique thrombocytopénique. 2023.

⁵ Alwan F et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2019.

⁶ Scully M et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017.

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.⁷ La prévalence du PTTc dans le monde est variable et estimée entre 0,4 et 16,7 cas par million d'habitants.^{8, 9, 10, 11} En France, 87 patients ont été identifiés dans le registre français du Centre National de Référence des Microangiopathies Thrombotiques (CNR-MAT) entre 2000 et 2023, dont près de la moitié sont des enfants.¹²

L'incidence des épisodes aigus est rapportée par le registre international du PTT comme variant de 0,36 épisodes/an avec une prophylaxie régulière de plasma à 0,41 épisode/an sans prophylaxie. Chez les enfants âgés de moins de 10 ans, l'incidence de ces épisodes est estimée à 1,18 épisodes/an comparé à 0,14 épisodes/an chez les patients âgés de plus de 40 ans.¹³

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 ».⁴

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 rechute 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

⁷ Peyvandi F et al. ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2010.

⁸ Mansouri Taleghani M et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. Hamostaseologie. 2013.

⁹ von Krogh AS et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: from clinical observation to evidence. J Thromb Haemost. 2016.

¹⁰ Borogovac A et al. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood Adv. 2022.

¹¹ 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.

¹² Goubeau L et al. Variations de séquence du gène ADAMTS13 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) : Etat des lieux en France en 2024. 44ème congrès de la SFH. 27 mars 2024, session MAT.

¹³ Tarasco E et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2021.

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 mis en place 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.

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.

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.

Depuis février 2024, ADZYNMA est disponible en accès précoce pour le traitement enzymatique substitutif (TES) atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13 mais uniquement chez les patients âgés de 12 ans et plus.

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 CCP dans le périmètre de l'évaluation est OCTAPLASLG (protéines plasmatiques humaines) – Laboratoire OCTAPHARMA.¹⁴ 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 notamment indiqué dans les 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 susceptible de

¹⁴ 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

neutraliser la protéine ADAMTS13 apportée par le plasma thérapeutique, contrairement aux formes acquises (présence d'anticorps anti-ADAMTS13).

Ainsi, ce médicament est utilisé 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 plasmatisque, déleucocyté et congelé dans les 24 heures après le prélèvement et qui ne subit aucun traitement physico-chimique. Sa sécurité 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 plasmatisque 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 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 ADZYNMA (apadamtase alfa) repose sur les résultats d'analyses intermédiaires de 2 études cliniques de phase III :

- Une étude pivot de phase III (281102 – NCT03393975), comparative vs le standard de traitement (plasmathérapie), randomisée, en ouvert, multicentrique. Elle évalue l'efficacité et la tolérance de l'apadamtase alpha (ADAMTS13r) versus le 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 de phase IIIb (3002 – NCT04683003), non comparative, multicentrique ayant notamment pour objectif de 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 une cohorte en prophylaxie et une cohorte à la demande. A noter que des patients naïfs de traitement par apadamtase alpha ou n'étant pas issus de l'étude 281102 pouvaient également être inclus dans cette étude.

Les données présentées sont issues de 2 analyses intermédiaires distinctes de ces deux études :

- Une 1ère analyse intermédiaire prévue au protocole dont les résultats ont été soumis et évalués lors de la demande d'accès précoce pré-AMM¹ (gel de base le 12/08/2022 pour les deux études)
- Une 2nde analyse intermédiaire non prévue au protocole réalisée à la demande de l'EMA dans le cadre l'octroi de l'AMM, avec 12 mois supplémentaires de suivi des patients de l'étude pivot 281102 (gel de base le 11/08/2023) et 10 mois supplémentaires de suivi des patients dans l'étude d'extension 3002 (gel de base le 20/06/2023)

Les données de ces études ont été évaluées lors de l'évaluation de l'accès précoce pré-AMM de cette spécialité, chez les patients âgés de 12 ans et plus (1ère analyse intermédiaire). Les résultats de la 2nde analyse intermédiaire portaient pour chaque étude sur l'ensemble de la population, qui incluait les patients âgés de moins de 12 ans.

Le laboratoire a également soumis :

- une analyse combinée des deux études ; dont seuls les résultats concernant la tolérance sont présentés.
- des études de cas qui ne sont pas décrites compte tenu de leur faible niveau de preuve.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude pivot versus plasmathérapie (281102)

Les résultats de cette étude chez les patients âgés de 12 ans et plus avaient été précédemment évalués lors de la demande d'accès précoce pré-AMM. Dans le cadre de cet avis, le laboratoire a actualisé les données de cette étude en intégrant celles des patients âgés de moins de 12 ans.

3.2.1.1 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 l'apadamtase alpha en tant que traitement prophylactique à long terme, en cohorte prophylaxie.

L'étude était 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 selon un schéma croisé (en « cross over ») soit le standard de traitement puis l'apadamtase alpha, soit l'apadamtase alpha 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 l'apadamtase alpha en tant que traitement aigu des épisodes aigus de PTT.

Pour la cohorte prophylaxie, après randomisation (1 : 1), l'étude était composée de deux périodes de traitement en cross over (période 1 et 2 de 6 mois chacune) et d'une troisième période en non comparative (période 3 de 6 mois) au cours de laquelle tous les patients étaient traités par l'apadamtase alpha.

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

Pour la cohorte à la demande, la durée de suivi était fixée à 1 mois 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 étaient éligibles, de réintégrer la cohorte à la demande en cas d'apparition d'un nouvel épisode aigu. Les patients souhaitant intégrer la cohorte prophylaxie entraient directement dans la période 1 en poursuivant le traitement qui leur avait été assigné de manière aléatoire dans la cohorte à la demande (sans nouvelle randomisation). Ces patients ont ensuite poursuivi l'étude dans la cohorte prophylaxie en recevant le traitement alternatif de la période 1 au cours de la période 2 et l'apadamtase alpha au cours de la période 3.

L'étude a débuté le 13/10/2017 (1er patient inclus) et l'extraction des données pour la 1ère analyse intermédiaire prévue au protocole a eu lieu le 12/08/2022 et pour la 2nde analyse intermédiaire non prévue au protocole le 11/08/2023.

Traitements reçus

Pour la cohorte prophylaxie

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Soit apadamtase alpha 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 apadamtase alpha pendant 6 mois (période 2)

Après les deux périodes de traitement en cross over, les patients étaient traités par apadamtase alpha pendant 6 mois supplémentaires (période 3).

Pour le traitement prophylactique par apadamtase alpha, les patients recevaient 40 UI/kg (± 4 UI/kg) d'apadamtase alpha 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

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Soit 40 UI/kg (± 4 UI/kg) d'apadamtase alpha 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 2ème jour suivant la résolution de l'épisode aigu de PTT.
- Soit le standard de traitement (plasmathérapie), le même que celui de 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 1 mois 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 ans¹⁵, 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'autres causes 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 de symptômes sévères de PTT (taux de plaquette $< 100\,000/\mu\text{L}$ et LDH $>2\times$ 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 d'apadamtase alpha 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 d'apadamtase alpha 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 l'apadamtase alpha était le traitement randomisé pour la période 1 et qu'ils ont plutôt été traités par le standard de traitement parce que l'apadamtase alpha 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

¹⁵ Les patients <18 ans ont été inclus seulement après que 5 adultes aient reçu 10 doses d'apadamtase alpha et aient été évalués par l'investigateur. En France, aucun patient de <18 ans n'a été inclus avant qu'un adulte n'ait été traité par apadamtase alpha (ADAMTS13r) durant au moins 6 mois.

au-delà de la période de 6 mois spécifiée dans le protocole parce que l'apadamtase alpha n'était pas disponible, seules les données d'efficacité pour la période 1 collectées avant la visite du mois 6 étaient utilisées dans l'analyse d'efficacité basée sur MFAS. Le résultat a été évalué sur la période 1 entre la date de la première dose et la date de la visite du 6ème mois, sur les données de la période 2 et au-delà.

- La population MFAS est la population d'analyse principale du critère de jugement principal.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'incidence des épisodes aigus de PTT chez les patients recevant l'apadamtase alpha 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 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 et exploratoires d'efficacité sans contrôle du risque alpha comprenaient :

- Proportion d'épisodes aigus de PTT confirmés répondant à l'apadamtase alpha dans la cohorte prophylaxie et à la demande (définis comme ne nécessitant pas l'apport d'un autre agent contenant de l'ADAMTS13)
- Délai de résolution d'un épisode aigu de PTT confirmé après l'instauration d'un traitement aigu par apadamtase alpha 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 hémolytiques mécaniques, symptômes neurologiques, dysfonction rénale, douleurs abdominales) dans la cohorte prophylaxie
- Incidence des épisodes subaigus de PTT chez les patients recevant l'apadamtase alpha ou le standard de traitement en tant que traitement prophylactique (dans la cohorte prophylaxie) au cours des périodes de traitement correspondantes
- Les épisodes subaigus de PTT sont définis par le remplissage de 2 des 3 critères suivants avec au moins 1 valeur de laboratoire :
- Baisse de la numération plaquettaire $\geq 25\%$ depuis l'inclusion ou taux $< 150\,000/\mu\text{L}$
- Elévation du taux de LDH $> 1,5x$ depuis l'inclusion ou $> 1,5x$ la limite de référence supérieure
- Symptômes organiques spécifiques mais pas limités à : reins (augmentation de la créatinine sérique $> 1,5x$ depuis l'inclusion), neurologiques (céphalées, confusion, mémoire, irritabilité, paresthésie, dysarthrie, dysphonie, problèmes visuels, symptômes moteurs), fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$), fatigue/léthargie, douleurs abdominales

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 sont présentés à titre descriptif et informatif dans cet avis.

3.2.1.2 Rappel : 1ère analyse intermédiaire, prévue au protocole (uniquement chez les patients adultes et adolescents ≥ 12 ans)

Ces données ont été précédemment évaluées lors de la demande d'accès précoce pré-AMM.

Effectifs de l'étude (population SAF)

Dans la cohorte prophylaxie :

Les effectifs ci-dessous ne correspondent pas à ceux analysés dans les données d'efficacité de cette 1ère analyse intermédiaire (uniquement les patients adultes et adolescents ≥ 12 ans de la population MFAS).

A la date de l'analyse intermédiaire (environ 4 ans et 9 mois après le début de l'étude), 48 patients de la cohorte prophylaxie ont été inclus et randomisés pour recevoir une des séquences de traitement prophylactique et tous ont reçu au moins une dose d'apadamtase alpha 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 étaient toujours sous traitement et 1 avait arrêté le traitement à 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 « apadam-tase alpha puis standard de traitement », mais la séquence de traitement réellement reçue était « stan-dard de traitement puis apadamtase alpha¹⁶. Pour les analyses de tolérance, ce patient a été inclus dans la séquence de traitement réellement reçu (standard de traitement puis apadamtase alpha). Pour les analyses d'efficacité, ce patient a été exclu de la population MFAS et inclus dans la FAS en utilisant la séquence randomisée (apadamtase alpha 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 de 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 con-sidérées comme celles de 2 patients différents.

Au final, 32/48 (66,7 %) patients ont terminé la période de suivi 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 d'apadamtase alpha ou du stan-dard 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 de-mande 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 était 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 apadamtase alpha), 2/5 (40,0 %) patients sont passés dans cohorte pro-phylaxie et étaient toujours dans l'étude et 1/5 (25,0%) patient est passé dans la cohorte prophylaxie mais a arrêté l'étude. A noter que les 3 patients passés dans la cohorte prophylaxie étaient tous traités par le standard de traitement.

¹⁶ Ce patient a été recruté avant novembre 2017 et, peu de temps après, l'apadamtase alpha est devenu indisponible ; par consé-quent, il a d'abord reçu le standard de traitement

Caractéristiques des patients à l'inclusion (population SAF)

Dans la cohorte en prophylaxie (n = 48, dont 21 dans le groupe apadamtase alpha puis standard de traitement et 27 dans le groupe standard de traitement puis apadamtase alpha), un total de 20 hommes (41,7%) et 28 femmes (58,3%) ont été inclus dans l'étude ; l'âge médian des patients était de 32,5 ans : 36 adultes (75,0%), 4 adolescents de 12 à 18 ans (8,3%), 4 enfants de 6 à 12 ans (8,3%) et 4 enfants < 6 ans (8,3%) et 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 ; 31 (64,6 %) patients avaient un score de performance de Lansky/Karnofsky > 90. L'activité moyenne d'ADAMTS13 rapportée était de 3,49 % ; 8 patients (16,7 %) avaient présenté 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 des patients (médiane = 42,0 ans dans le groupe apadamtase alpha puis standard de traitement vs 27,0 ans dans le groupe standard de traitement puis apadamtase alpha)
- l'âge au diagnostic de la maladie (médiane = 20 ans dans le groupe apadamtase alpha puis standard de traitement vs 4 ans dans le groupe standard de traitement puis apadamtase alpha)

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

Dans la cohorte à la demande (n = 5 dont 2 dans le groupe apadamtase alpha et 3 dans le groupe standard de traitement), 3 hommes et 2 femmes ont été inclus ; l'âge médian des patients était de 20 ans : tous les patients étaient âgés de plus de 18 ans et 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 patient, et des concentrés mixtes (FVW : FVIII) chez 1 patient ; 2 patients avaient un score de performance de Lansky/Karnofsky > 90 et 3 patients un score entre 50 et 90. L'activité moyenne d'ADAMTS13 rapportée était de 2,72% et 1 patient avait 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 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 patient respectivement dans les cohortes en prophylaxie et à la demande (dont des migraines [7 patients], des céphalées [11 patients], des accidents vasculaires cérébraux [7 patients]).
- des procédures chirurgicales respectivement chez 20 (41,7%) et 1 patient dans les deux cohortes (dont des césariennes [5 patients] des ligatures des trompes [4 patients] des cholécystectomies [3 patients]).
- des maladies génétiques respectivement chez 18 (37,5%) et 1 patient dans les deux groupes (dont une thrombopénie constitutionnelle [15 patients]).

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

Précisions sur les résultats de 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 avaient complété l'étude

(Période 3). Une analyse finale est prévue à la fin de l'étude, lorsque toutes les données d'efficacité, de tolérance, des PROs et de PK seront collectées chez les adultes et les enfants (décembre 2024).

Bien que les analyses de l'efficacité aient été prévues chez tous les patients des populations d'efficacité, à la date du rapport intermédiaire les analyses fournies se sont concentrées sur les patients adultes et adolescents (âgés de ≥ 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).

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, mais uniquement chez les patients adultes et adolescents (âgés de ≥ 12 ans) dans le cadre de cette analyse intermédiaire.

La durée d'exposition maximale à l'apadamtase alpha a été de 22,6 mois, avec une durée moyenne de 11,48 mois.

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

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

Aucun épisode aigu de PTT n'est survenu pendant les périodes de traitement par apadamtase alpha (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 : le taux annualisé d'épisodes aigus de PTT avec le standard de traitement durant les périodes 1 et 2 est estimé à 0,05 chez les 38 patients analysés.

Résultats sur les critères de jugement secondaires et exploratoires d'efficacité sans gestion du risque alpha

Les analyses de ces critères de jugement ont été réalisées sur la population MFAS mais uniquement chez les patients adultes et adolescents (âgés de ≥ 12 ans) dans le cadre de cette analyse intermédiaire.

Proportion d'épisodes aigus de PTT confirmés répondant à l'apadamtase alpha dans la cohorte prophylaxie et à la demande (population MFAS)¹⁷

¹⁷ Un épisode aigu de PTT répondant au traitement par apadamtase alpha 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.

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. Les investigateurs pouvaient inclure et traiter tout patient suspecté de présenter un épisode aigu mais seuls les épisodes aigus confirmés selon les critères définis au protocole (notamment les résultats biologiques de laboratoire) ont été comptabilisés et inclus dans cette analyse.

Au total, 1 épisode de PTT aigu 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 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 apadamtase alpha et 1 traité et résolu par le standard de traitement).

Délai de résolution d'un épisode aigu de PTT confirmé après l'initiation d'un traitement aigu par apadamtase alpha 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, mesuré en heures ou en jours.

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

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

- L'un a été traité par le standard de traitement et considéré comme résolu 1,5 jours après l'initiation 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/µL et un taux de LDH de 652 U/L (>2× ULN de 246 U/L). Ces résultats de laboratoire ont été répertoriés comme événements 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 par apadamtase alpha et considéré comme résolu 3 jours après l'initiation du traitement.

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

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

Événements	Standard de traitement (N=38)	apadamtase alpha (N=37)
Périodes 1 et 2
Taux annualisé basé sur un modèle, moyenne (écart -type)
Thrombopénie	1,73 (0,533)	0,74 (0,257)
Anémie hémolytique microangiopathique	0,74 (0,244)	0,26 (0,130)
Dysfonction rénale	0,08 (0,059)	0,10 (0,078)
Symptômes neurologiques	0,29 (0,142)	0,18 (0,093)
Douleurs abdominales	0,17 (0,094)	0,11 (0,068)

Autres manifestations isolées	0,81 (0,244)	0,33 (0,127)
-------------------------------	--------------	--------------

Incidence des épisodes subaigus de PTT chez les patients recevant l'apadamtase alpha ou le standard de traitement en tant que traitement prophylactique (dans la cohorte prophylaxie) au cours des périodes de traitement correspondantes

Un nombre plus faible d'épisodes de PTT subaigus a été observé chez les sujets recevant le traitement prophylactique au apadamtase alpha comparativement à ceux recevant le SoC au cours de la période 1 et de la période 2, et ce nombre s'est maintenu tout au long de la période 3.

3.2.1.3 2nde analyse intermédiaire, non prévue au protocole (chez toutes les tranches d'âge)

A la demande de l'EMA pour l'octroi de l'AMM, une mise à jour non prévue au protocole des résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude 281102 a eu lieu, avec l'ajout d'approximativement 1 an de suivi chez l'ensemble des patients.

Les résultats présentés ci-dessous permettent d'actualiser les données dans les populations MFAS d'adultes et d'adolescents (âge ≥ 12 ans à l'inclusion) et pédiatriques (âge < 12 ans à l'inclusion).

Effectifs de l'étude (population MFAS)

Les effectifs ci-dessous sont ceux de la population MFAS contrairement aux effectifs présentés lors de la 1ère analyse intermédiaire qui correspondaient à la population FAS (cf. 3.2.2.2).

Dans la cohorte prophylaxie

A la date de l'analyse intermédiaire (environ 5 ans et 9 mois après le début de l'étude), 46 patients de la cohorte prophylaxie ont été inclus et randomisés pour recevoir l'une des deux séquences de traitement prophylactique et tous ont reçu au moins une dose d'apadamtase alpha ou du standard de traitement. Aucun nouveau patient n'a été inclus depuis la 1ère analyse intermédiaire.

Au final, parmi ces 46 patients (34 adultes, 4 adolescents de 12 à < 18 ans et 8 enfants < 12 ans), 45 (97,8%) ont terminé les périodes 1 et 2 et sont entrés dans la période 3, et 40 (87% du total) ont terminé la période de suivi (toutes périodes comprises). Plus précisément, parmi les 8 enfants (4 de 6 à < 12 ans et 4 < 6 ans), tous ont terminé les périodes 1 et 2 et sont entrés dans la période 3, et 3 ont terminé la période de suivi (tous âgés de 6 à < 12 ans).

Dans la cohorte à la demande

A la date de cette analyse intermédiaire, 6 patients de la cohorte à la demande ont été randomisés pour recevoir un traitement aigu et tous ont reçu au moins une dose d'apadamtase alpha ou du standard de traitement.

Au final, parmi ces 6 patients (5 adultes, et 1 enfant < 6 ans), 2 patients adultes (33,3 %) ont terminé la période de suivi dans la cohorte à la demande sans intégrer la cohorte prophylaxie, 3 patients adultes (50,0 %) sont passés dans cohorte prophylaxie et le seul patient enfant (16,7 %) a terminé la période de suivi dans la cohorte à la demande sans intégrer la cohorte prophylaxie après résolution de l'épisode aigu. A noter que les 3 patients adultes passés dans la cohorte prophylaxie étaient tous traités par le standard de traitement.

Caractéristiques des patients à l'inclusion (population MFAS)

Dans la cohorte en prophylaxie ($n = 46$ dont 21 dans le groupe apadamtase alpha puis standard de traitement et 25 dans le groupe standard de traitement puis apadamtase alpha), un total de 19 hommes (41,3%) et 27 femmes (58,7%) ont été inclus. L'âge médian des patients était de 32,5 ans : 34 adultes (73,9%), 4 adolescents de 12 à 18 ans (8,7%), 4 enfants de 6 à 12 ans (8,7%) et 4 enfants < 6 ans (8,7%) et l'âge moyen au diagnostic de PTTc était de 15,6 ans. La majorité des patients avaient

déjà eu recours à un traitement du PTTc (45 patients soit 97,8%), principalement du PFC chez 32 (69,6%) patients ; 30 (65,2 %) patients avaient un score de performance de Lansky/Karnofsky > 90. L'activité moyenne d'ADAMTS13 rapportée était de 3,28% et 8 patients (17,4 %) 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 des patients (médiane = 42,0 ans dans le groupe apadamtase alpha puis standard de traitement vs 27,0 ans dans le groupe standard de traitement puis apadamtase alpha)
- l'âge au diagnostic de la maladie (médiane = 20 ans dans le groupe apadamtase alpha puis standard de traitement vs 4 ans dans le groupe standard de traitement puis apadamtase alpha)

Dans la cohorte à la demande (n = 6 dont 2 dans le groupe apadamtase alpha et 4 dans le groupe standard de traitement), 4 hommes et 2 femmes ont été inclus. L'âge médian des patients était de 20 ans : 5 adultes et 1 enfant < 6 ans et l'âge moyen au diagnostic de PTTc était de 5,2 ans. Cinq patients avaient déjà eu recours à un traitement du PTTc, qui était du PFC chez 3 patients, du plasma mélangé traité par solvant / détergent (PFCM-SD) chez 1 patient, et des concentrés mixtes (FVW : FVIII) chez 1 patient. Trois patients avaient un score de performance de Lansky/Karnofsky > 90 et 3 patients avaient un score compris entre 50 et 90. L'activité moyenne d'ADAMTS13 rapportée était de 2,27% et 2 patients ont eu au moins un épisode aigu de PTT au cours des 12 derniers mois.

Dans les deux cohortes

La majorité des patients (93,5% et 66,7% respectivement dans les cohortes prophylaxie et à la demande) ont déclaré avoir au moins un autre antécédant médical avant de participer à l'étude.

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

Précisions sur les résultats de l'analyse intermédiaire

Cette analyse intermédiaire n'était pas prévue au protocole mais a été demandée par l'EMA pour l'octroi de l'AMM, avec l'ajout d'approximativement 1 an de suivi chez l'ensemble des patients. Une analyse finale est prévue à la fin de l'étude, lorsque toutes les données d'efficacité, de tolérance, des PROs et de PK seront collectées chez les adultes et les enfants (décembre 2024).

Contrairement à la 1ère analyse intermédiaire, les analyses d'efficacité ont été réalisées chez tous les patients de la population MFAS, incluant à la fois les patients adultes et adolescents (âgés de ≥ 12 ans) et les patients enfants (âgés de < 12 ans). Un focus des résultats chez ces patients enfants (âgés de < 12 ans) sera présenté en plus de ceux dans la population MFAS globale.

Résultats de la seconde analyse intermédiaire sur le critère de jugement principal

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

La durée d'exposition maximale à l'apadamtase alpha a été de 22,6 mois avec une durée moyenne de 14,01 mois.

Chez les patients analysés (N = 46), 21 ont été randomisés pour la séquence « apadamtase alpha puis standard de traitement » et 25 pour la séquence « Standard de traitement puis apadamtase alpha ».

Au final, 40/46 (87,0%) patients ont terminé la période de suivi (18 ayant la séquence « apadamtase alpha puis standard de traitement » et 22 la séquence « Standard de traitement puis apadamtase alpha ») et 1 patient a dû arrêter le traitement à l'étude.

Entre les deux analyses intermédiaires, aucun nouvel épisode aigu de PTT n'est survenu, à la fois chez les 38 patients adultes et adolescents ≥ 12 ans précédemment analysés mais également chez les 8 patients enfants (âgés de < 12 ans) nouvellement analysés.

Au total, à la date de gel de base de la 2nde analyse intermédiaire :

- Aucun épisode aigu de PTT n'est survenu pendant les périodes de traitements par apadamtase alpha (Périodes 1 et 2 ainsi que tout au long de la période 3 chez les 45 patients inclus dans cette période).
- 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 : le taux annualisé d'épisodes aigus de PTT avec le standard de traitement durant les périodes 1 et 2 est estimé à 0,04 chez les 46 patients analysés.

Focus sur les 8 patients enfants (âgés de < 12 ans)

Chez ces patients la durée d'exposition maximale à l'apadamtase alpha a été de 13,5 mois et aucun épisode aigu de PTT n'est survenu au cours des périodes de traitements par apadamtase alpha ou par le standard de traitement (plasmathérapie par PFC).

Résultats sur les critères de jugement secondaires et exploratoires d'efficacité sans gestion du risque alpha

Les analyses de ces critères de jugement ont été réalisées sur l'ensemble des patients de la population MFAS.

Proportion d'épisodes aigus de PTT confirmés répondant à l'apadamtase alpha dans la cohorte prophylaxie et à la demande (population MFAS)¹⁷

Les épisodes aigus de PTT comptabilisés pouvaient avoir lieu durant les périodes en prophylaxie (Période 1, 2, 3) et à l'inclusion dans la cohorte à la demande. Les investigateurs pouvaient inclure et traiter tout patient suspecté d'avoir un épisode aigu mais seuls les épisodes aigus confirmés selon les critères définis au protocole (notamment les résultats biologiques de laboratoire) ont été comptabilisés et inclus dans cette analyse.

Entre les deux analyses intermédiaires, aucun nouvel épisode aigu de PTT n'est survenu dans la cohorte prophylaxie et un nouveau patient a été inclus dans la cohorte à la demande. L'épisode de PTT de ce nouveau patient inclus n'a pas été confirmé comme aigu selon les critères définis au protocole.

Au total, à la date de gel de base de la 2nde analyse intermédiaire :

- 1 épisode de PTT aigu a été déclaré dans la cohorte en prophylaxie et 7 dans la cohorte à la demande (un patient recevant le standard de traitement à la demande a déclaré 2 épisodes).
- Parmi ces 8 épisodes, 3 ont été confirmés selon les critères définis au protocole parmi lesquels 1 épisode aigu confirmé chez un adulte dans la cohorte prophylaxie (cf. critère de jugement principal), traité et résolu par le standard de traitement et 2 épisodes aigus confirmés chez des adultes dans la cohorte à la demande (1 traité et résolu par apadamtase alpha et 1 traité et résolu par le standard de traitement).

Délai de résolution d'un épisode aigu de PTT confirmé après l'initiation d'un traitement aigu par apadamtase alpha 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.

Entre les deux analyses intermédiaires, aucun nouvel épisode aigu de PTT n'est survenu dans la cohorte prophylaxie et le nouveau patient inclus dans la cohorte à la demande n'a pas eu d'épisode aigu confirmé.

Au total, à la date de gel de base de la 2nde analyse intermédiaire, les résultats sont les mêmes que ceux de la 1ère analyse intermédiaire.

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

- Dans la cohorte à la demande, pour les 2 patients ayant déclaré un épisode aigu de PTT confirmé :
- L'un a été traité par le standard de traitement et considéré comme résolu 1,5 jours après l'initiation du traitement. 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/ μ L et un taux de LDH de 652 U/L ($>2\times$ ULN de 246 U/L). Ces résultats de laboratoires ont été répertoriés comme événements 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 par apadamtase alpha et considéré comme résolu 3 jours après l'initiation du traitement.

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

Tableau 2 : Incidence des manifestations cliniques isolées dans la cohorte prophylaxie – Population MFAS

Evénements	Standard de traitement	apadamtase alpha
Périodes 1 et 2	Période 3
Taux annualisé basé sur un modèle, moyenne (écart-type)
Ensemble des patients de la population MFAS
Nombre de patients	N=46	N=45	N=45
Thrombopénie	1,72 (0,457)	0,92 (0,262)	Non disponible
Anémie hémolytique microangiopathique	0,59 (0,194)	0,37 (0,136)	Non disponible
Dysfonction rénale	0,08 (0,059)	0,17 (0,090)	Non disponible
Symptômes neurologiques	0,23 (0,109)	0,13 (0,068)	Non disponible
Douleurs abdominales	0,17 (0,086)	0,09 (0,055)	Non disponible
Autres manifestations isolées	0,65 (0,194)	0,26 (0,100)	Non disponible
Adultes et adolescents ≥ 12 ans de la population MFAS
Nombre de patients	N=38	N=37	N=37
Thrombopénie	1,68 (0,514)	0,81 (0,267)	0,52 (0,190)
Anémie hémolytique microangiopathique	0,68 (0,231)	0,35 (0,142)	0,54 (0,157)
Dysfonction rénale	0,08 (0,059)	0,10 (0,075)	Non disponible
Symptômes neurologiques	0,29 (0,144)	0,17 (0,089)	0,63 (0,223)
Douleurs abdominales	0,17 (0,095)	0,10 (0,065)	Non disponible

Autres manifestations isolées	0,78 (0,239)	0,31 (0,125)	Non disponible
Enfants < 12 ans de la population MFAS
Nombre de patients	N=8	N=8	N=8
Thrombopénie	1,62 (1,026)	1,36 (0,866)	Non disponible
Anémie hémolytique microangiopathique	0,15 (0,239)	0,39 (0,476)	Non disponible
Dysfonction rénale	Non disponible	Non disponible	Non disponible
Symptômes neurologiques	Non disponible	Non disponible	Non disponible
Douleurs abdominales	Non disponible	Non disponible	Non disponible
Autres manifestations isolées	Non disponible	Non disponible	Non disponible

Incidence des épisodes subaigus de PTT chez les patients recevant l'apadamtase alpha ou le standard de traitement en tant que traitement prophylactique (dans la cohorte prophylaxie) au cours des périodes de traitement correspondantes

Un nombre plus faible d'épisodes de PTT subaigus a été observé chez les sujets recevant le traitement prophylactique au apadamtase alpha comparativement à ceux recevant le SoC au cours de la période 1 et de la période 2, et ce nombre s'est maintenu tout au long de la période 3.

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 de leurs résultats.

3.2.2 Etude 3002 d'extension

Les résultats de cette étude chez les patients âgés de 12 ans et plus avaient été précédemment évalués lors de la demande d'accès précoce pré-AMM. Dans le cadre de cet avis, le laboratoire a actualisé les données de cette étude en intégrant celles des patients âgés de < 12 ans.

3.2.2.1 Objectif et schéma de l'étude

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 avec un suivi jusqu'à 3 ans. Des patients naïfs de traitement par apadamtase alpha ou n'étant pas issus de l'étude 281102 pouvaient également être inclus.

Comme pour l'étude pivot, l'étude était 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 apadamtase alpha 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 apadamtase alpha en tant que traitement aigu des épisodes aigus de PTT.

Pour la cohorte prophylaxie la durée de suivi était fixée à 3 ans et les patients pouvaient :

- être issus 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 l'apadamtase alpha durant l'étude de phase I (patients non-rollover)
- être naïf d'apadamtase alpha (patients non-rollover)

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 d'apadamtase alpha en termes d'événements indésirables (EI) et d'EI graves (EIG) dans les cohortes en prophylaxie et à la demande.

Les objectifs secondaires de l'étude comportaient l'évaluation de l'efficacité du traitement prophylactique et aigu par apadamtase alpha pour la prévention et le traitement des épisodes aigus de PTT.

L'étude a débuté le 14/04/2021 (1er patient inclus) et l'extraction des données pour la 1ère analyse intermédiaire prévue au protocole a eu lieu le 12/08/2022 et pour la 2nde analyse intermédiaire non prévue au protocole le 20/06/2023.

Traitements reçus

Pour la cohorte prophylaxie

Les patients ont reçu l'apadamtase alpha en tant que traitement prophylactique, à la dose de 40 UI/kg (± 4 UI/kg) en perfusion IV lente (2 à 4mL/min) et aux fréquences suivantes :

- Pour les patients rollover : à la même fréquence que lorsqu'ils ont terminé la période de suivi dans 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

Les patients ont reçu l'apadamtase alpha en tant que traitement aigu. La posologie prévue était la suivante : 40 UI/kg (± 4 UI/kg) d'apadamtase alpha 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 2ème jour suivant la résolution de l'épisode aigu de PTT. Les patients pouvaient recevoir une dose supplémentaire d'apadamtase alpha 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 la période de suivi de 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'autres causes d'anémie hémolytique mécanique (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/ μ L et LDH >2x limite de référence supérieure) et d'autres causes d'anémie hémolytique mécanique (incluant les formes acquises de PTT).

Les populations d'analyse prédéfinies étaient :

- SAS (Safety Analysis Set, population d'analyse de la tolérance) : tous les patients traités avec au moins une dose d'apadamtase alpha dans le cadre de l'étude d'extension 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 d'apadamtase alpha dans le cadre de l'étude d'extension 3002.

Critères de jugement

L'objectif principal de cette étude était la tolérance.

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

- Nombre et incidence des épisodes aigus¹⁸ de PTT chez les patients traités par apadamtase alpha en tant que traitement prophylactique.
- Nombre et proportion d'épisodes aigus de PTT résolu par apadamtase alpha en tant que traitement aigu
- Délai de résolution d'un épisode aigu de PTT après l'instauration d'un traitement aigu par apadamtase alpha
- Incidence des manifestations cliniques isolées (thrombopénies, anémie hémolytiques mécaniques, symptômes neurologiques, dysfonction rénale, douleurs abdominales) chez les patients recevant l'apadamtase alpha en prophylaxie
- Incidence des épisodes subaigus¹⁹ de PTT chez les patients traités par apadamtase alpha en tant que traitement prophylactique

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

¹⁸ Pour rappel : Les épisodes aigus de PTT sont définis par les 2 critères suivants :

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

¹⁹ Pour rappel : Les épisodes subaigus de PTT sont définis par le remplissage de 2 des 3 critères suivants avec au moins 1 valeur de laboratoire :

- Baisse de la numération plaquettaire $\geq 25\%$ depuis l'inclusion ou taux < 150 000/ μ L
- Elévation du taux de LDH > 1,5x depuis l'inclusion ou > 1,5x la limite de référence supérieure
- Symptômes organiques spécifiques mais pas limités à : reins (augmentation de la créatinine sérique > 1,5x depuis l'inclusion), neurologiques (céphalées, confusion, mémoire, irritabilité, paresthésie, dysarthrie, dysphonie, problèmes visuels, symptômes moteurs), fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$), fatigue/léthargie, douleurs abdominales

3.2.2.2 Rappel : 1ère analyse intermédiaire, prévue au protocole (uniquement chez les patients adultes et adolescents ≥ 12 ans)

Ces données ont été précédemment évaluées lors de la demande d'accès précoce pré-AMM.

Effectifs de l'étude

A la date de l'analyse intermédiaire (environ 1 ans et 4 mois après le début de l'étude) :

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

Parmi les 47 patients inclus dans la cohorte prophylaxie, 36 avaient reçu au moins une dose d'apadamtase alpha dans l'étude d'extension (population SAF et FAS) : 29 étaient rollover et 7 étaient non-rollover. Une patiente avait interrompu le traitement pour cause de grossesse et 35 étaient toujours en cours de traitement par apadamtase alpha à la date d'analyse.

Sur les 11/47 n'ayant pas été traités, 9 n'avaient pas encore reçu l'apadamtase alpha à la date d'analyse et 2 ne remplissaient plus les critères d'inclusion.

Caractéristiques des patients à l'inclusion (population SAF et FAS de la cohorte prophylaxie)

L'âge médian des patients de la cohorte prophylaxie ayant reçu au moins une dose d'apadamtase alpha était de 40 ans : 1 (2,8%) patient était adolescent (de 12 à 18 ans), les autres étaient des adultes (97,2%). La majorité des patients (63,9%) étaient de sexe féminin.

Parmi les 7 patients non-rollover ayant reçu au moins une dose d'apadamtase alpha dans l'étude d'extension, 6 (85,7 %) avaient été 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 29 patients rollover ayant reçu au moins une dose d'apadamtase alpha dans l'étude d'extension, les caractéristiques de leur maladie à l'inclusion dans l'étude d'extension n'étaient pas rapportées en détail dans le rapport d'étude.

Précisions sur les résultats de l'analyse intermédiaire

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

Bien que l'analyse de l'efficacité ait été prévue chez tous les patients, à la date du rapport intermédiaire aucun patient de moins de 12 ans n'avait reçu d'apadamtase alpha. 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 d'environ 7 mois (atteignant au maximum 1,4 ans), et, pour les patients rollover spécifiquement, sur une période de suivi moyenne d'environ 8 mois de suivi supplémentaire après l'étude pivot.

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, ces résultats seront présentés dans la partie tolérance de cet avis.

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

L'analyse des critères de jugement secondaires a été réalisée sur la population FAS mais uniquement chez les patients adultes et adolescents (âgés de ≥ 12 ans) dans le cadre de cette analyse intermédiaire.

Nombre et incidence des épisodes aigus de PTT chez les patients traités par apadamtase alpha en tant que traitement prophylactique

Aucun épisode aigu de PTT n’a été observé durant l’étude d’extension dans la cohorte prophylaxie. Ainsi le taux annualisé d’épisodes aigus de PTT au moment de l’analyse était de 0.

Nombre, proportion et délai de résolution des épisodes aigus de PTT résolus par apadamtase alpha en tant que traitement aigu

Bien qu’aucun épisode aigu de PTT ne soit survenu durant l’étude d’extension dans la cohorte prophylaxie, 1 patiente de 22 ans non-rollover a eu un épisode aigu avant l’administration de la première dose d’apadamtase alpha en prophylaxie. Cet épisode a été confirmé selon les critères définis dans le protocole, avec des valeurs biologiques de LDH à 1027,4 U/L et un taux de plaquette à 20x109/L. Cet épisode a été traité et résolu par apadamtase alpha après 6 jours de traitement.

Incidence des manifestations cliniques isolées (thrombopénies, anémie hémolytiques mécaniques, symptômes neurologiques, dysfonction rénale, douleurs abdominales) chez les patients recevant l’apadamtase alpha en prophylaxie

Tableau 3 : Incidence des manifestations cliniques isolées – Population FAS

Evènements	Rollover (N=29)	Non-rollover (N=7)	Total (N=36)
Taux annualisé, moyenne (écart -type)
Thrombopénie	0,69 (1,858)	0,34 (0,888)	0,62 (1,708)
Anémie hémolytique microangiopathique	0,26 (0,993)	1,68 (4,440)	0,54 (2,120)
Dysfonction rénale	0	0	0
Symptômes neurologiques	1,79 (3,698)	0,67 (1,764)	1,57 (3,417)
Douleurs abdominales	0,17 (0,745)	1 (2,646)	0,33 (1,325)
Autres manifestations isolées	0,35 (0,791)	0,67 (1,776)	0,41 (1,028)

Incidence des épisodes subaigus de PTT chez les patients traités par apadamtase alpha en tant que traitement prophylactique

Trois épisodes de PTT subaigus ont été observés chez 3 patients rollover ; aucun patient non-rollover n’a présenté d’épisode de PTT subaigus.

3.2.2.3 2nd analyse intermédiaire non prévue au protocole (chez toutes les tranches d’âge)

A la demande de l’EMA pour l’octroi de l’AMM, une mise à jour non prévue au protocole des résultats d’efficacité et de tolérance de l’étude 3002 a été réalisée, avec l’ajout d’approximativement 10 mois de suivi chez l’ensemble des patients.

Les résultats présentés ci-dessous permettent d’actualiser les données dans les populations FAS d’adultes et d’adolescents (âge ≥12 ans à l’inclusion) et pédiatriques (âge <12 ans à l’inclusion).

Effectifs de l’étude (population SAF et FAS)

A la date de l’analyse intermédiaire (environ 2 ans et 2 mois après le début de l’étude) :

- Un patient pédiatrique (6 à < 12 ans) a été inclus et traité dans la cohorte à la demande puis a intégré la cohorte prophylaxie après résolution de l’épisode aigu.
- 65 patients ont été inclus et traités dans la cohorte prophylaxie :

- 40 étaient des patients rollover (ayant terminé de l'étude pivot 281102 dans la cohorte prophylaxie)
- 25 étaient des patients non-rollover dont 23 étaient naïfs d'apadamtase alpha, 3 ont participé à l'étude de phase I et un patient avait déjà reçu l'apadamtase alpha dans le cadre d'un accès dérogatoire.

Parmi les 65 patients inclus et traités dans la cohorte prophylaxie, deux patientes ont interrompu le traitement pour cause de grossesse et 63 étaient toujours en cours de traitement par apadamtase alpha à la date de l'analyse.

Caractéristiques des patients à l'inclusion (population SAF et FAS de la cohorte prophylaxie)

L'âge médian des patients de la cohorte prophylaxie était de 34 ans : 49 adultes (75,4%), 10 adolescents de 12 à 18 ans (15,4%), 3 enfants de 6 à 12 ans (4,6%) et 3 enfants < 6 ans (4,6%). La majorité des patients (64,6%) étaient de sexe féminin.

Parmi les 25 patients non-rollover ayant reçu au moins une dose d'apadamtase alpha dans l'étude d'extension :

- 19 (76%) étaient adultes ou adolescents ≥ 12 ans et 6 (24%) étaient âgés de < 12 ans
- 19 (76,0%) étaient précédemment traités par du PFC, 3 (12,0%) par un facteur VIII/VW (14,3%), 2 par du PFCM-SD et 1 par apadamtase alpha dans le cadre d'un accès dérogatoire
- chez 21 de ces patients, l'activité ADAMTS13 à l'inclusion était en moyenne de 1,62%.

Concernant les 40 patients rollover ayant reçu au moins une dose d'apadamtase alpha dans l'étude d'extension, tous étaient adultes ou adolescents ≥ 12 ans et les caractéristiques de leur maladie à l'inclusion dans l'étude d'extension n'étaient pas rapportées en détail dans le rapport d'étude.

Précisions sur les résultats de l'analyse intermédiaire

Cette analyse intermédiaire n'était pas prévue au protocole mais a été demandée par l'EMA pour l'octroi de l'AMM, avec l'addition d'approximativement 10 mois de suivi chez l'ensemble des patients.

Contrairement à la 1^{ère} analyse intermédiaire, les analyses d'efficacité ont été réalisées à la fois chez les patients adultes et adolescents (âgés de ≥ 12 ans) et les patients enfants (âgés de < 12 ans).

Ces résultats ont été observés sur une période de suivi moyenne d'environ 1 an (jusqu'à 2,3 ans max), et, pour les patients rollover spécifiquement, sur une période de suivi moyenne de 1,26 ans supplémentaire après l'étude pivot.

Résultats de la seconde 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. Ces résultats seront décrits dans la partie 2.3 de cet avis.

Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires sans gestion du risque alpha

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

Nombre et incidence des épisodes aigus de PTT chez les patients traités par apadamtase alpha en tant que traitement prophylactique

Entre les deux analyses intermédiaires, un épisode aigu de PTT est survenu chez un patient de la cohorte prophylaxie.

Il s'agit d'un patient pédiatrique âgé de 6 ans non-rollover, suivi depuis 1,1 ans au moment du gel de base. Cet épisode a été confirmé selon les critères définis dans le protocole, avec des valeurs biologiques de LDH à 537,5 U/L et un taux de plaquette à $98 \times 10^9/L$. L'épisode a été traité par apadamtase alpha et résolu 2 jours après l'initiation du traitement.

Ainsi le taux annualisé d'épisodes aigus de PTT confirmés :

- était de 0,02 (écart type : 0,156) dans l'ensemble de la population FAS de la cohorte prophylaxie au moment de l'analyse, avec une durée de suivi moyenne de 1,1 ans.
- était de 0,21 (écart type : 0,512) chez les enfants (âgés de < 12 ans) de la cohorte prophylaxie au moment de l'analyse, avec une durée de suivi moyenne de 0,65 ans.

Nombre, proportion et délai de résolution des épisodes aigus de PTT résolus par apadamtase alpha en tant que traitement aigu

Entre les deux analyses intermédiaires et en plus de l'épisode aigu survenu dans la cohorte prophylaxie décrit ci-dessus, un patient a été inclus dans la cohorte à la demande car présentant un épisode aigu confirmé à l'inclusion.

Il s'agit d'une patiente pédiatrique âgée de 7 ans. Cet épisode a été confirmé selon les critères définis dans le protocole, avec des valeurs biologiques de LDH à 647 U/L et un taux de plaquette à $10 \times 10^9/L$. L'épisode a été traité par apadamtase alpha et résolu après 4 jours de traitement.

Au total, à la date de gel de base de la 2^{de} analyse intermédiaire, 3 épisodes aigus de PTT confirmés avaient été traités et résolus par apadamtase alpha en tant que traitement aigu :

- Un épisode survenu chez 1 patiente de 22 ans non-rollover, avant l'administration de la première dose d'apadamtase alpha en prophylaxie et résolu après 6 jours de traitement.
- Un épisode survenu chez 1 patient de 6 ans non-rollover, au cours du traitement prophylactique par apadamtase alpha et résolu après 2 jours de traitement.
- Un épisode survenu chez 1 patiente de 7 ans dans la cohorte à la demande, lors de son inclusion et résolu après 4 jours de traitement.

Incidence des manifestations cliniques isolées (thrombopénies, anémie hémolytiques mécaniques, symptômes neurologiques, dysfonction rénale, douleurs abdominales) chez les patients recevant l'apadamtase alpha en prophylaxie

Tableau 4 : Incidence des manifestations cliniques isolées – Population FAS

Evénements	Rollover	Non-rollover	Total
Taux annualisé, moyenne (écart -type)
Adultes et adolescents ≥ 12 ans de la population FAS
Nombre de patients	N=40	N=19	N=59
Thrombopénie	0,81 (2,187)	0,18 (0,558)	0,60 (1,844)
Anémie hémolytique microangiopathique	0,18 (0,616)	0,19 (0,847)	0,18 (0,691)
Dysfonction rénale	0	0	0
Symptômes neurologiques	1,10 (3,015)	0,19 (0,845)	0,81 (2,553)
Douleurs abdominales	0,14 (0,744)	0,16 (0,676)	0,15 (0,717)
Autres manifestations isolées	0,19 (0,432)	0,37 (1,201)	0,25 (0,762)
Enfants < 12 ans de la population FAS
Nombre de patients	N=0	N=6	N=6
Thrombopénie	1,86 (2,042)	1,86 (2,042)
Anémie hémolytique microangiopathique	0,63 (1,051)	0,63 (1,051)
Dysfonction rénale	0	0
Symptômes neurologiques	0	0
Douleurs abdominales	0,20 (0,490)	0,20 (0,490)
Autres manifestations isolées	0,61 (1,011)	0,61 (1,011)

Incidence des épisodes subaigus de PTT chez les patients traités par apadamtase alpha en tant que traitement prophylactique

Trois épisodes de PTT subaigus ont été observés chez 3 patients rollover (tous âgés de 12 ans et plus) et 3 épisodes de PTT subaigus ont été observés chez 3 patients non-rollover (dont 2 âgés de < 12 ans).

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 de leurs résultats.

3.3 Profil de tolérance

Données issues des études cliniques

Le profil de tolérance de l'apadamtase alpha repose majoritairement sur les résultats observés chez l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement dans l'étude pivot (281102) et dans l'étude d'extension (3002).

Au total, les données poolées des études 281102 et 3002 en date de la dernière analyse intermédiaire disponible montrent que

- 71 patients ont été exposés à l'apadamtase alpha en prophylaxie durant en moyenne 588,8 jours (soit environ 1,6 ans)
- 48 patients ont été exposés au standard de traitement en prophylaxie durant en moyenne 209,6 jours (soit environ 0,6 ans)
- 3 patients ont été exposés à l'apadamtase alpha à la demande durant en moyenne 5,7 jours
- 4 ont été exposés au standard de traitement à la demande durant en moyenne 3,8 jours.

Concernant le traitement prophylactique

Au total, 66/71 (93,0%) patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours de leur traitement prophylactique par apadamtase alpha (1028 EI au total) vs 44/48 (91,7%) au cours du traitement par le standard de traitement (332 EI au total). Cependant, le taux d'événements ajusté sur la durée d'exposition était plus faible avec l'apadamtase alpha (826,2 EI/100 patients.années) qu'avec le standard de traitement (1108,8 EI/100 patients.années).

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours du traitement prophylactique par apadamtase alpha ont été les céphalées (chez 32,4% avec apadamtase alpha vs 22,9% avec le standard de traitement), la migraine (11,3% vs 4,2%), les douleurs abdominales (18,3% vs 12,5%), la rhinopharyngite (16,9% vs 12,5 %), la COVID-19 (38,0% vs 6,3%), la toux, le vertige (16,9% vs 0%), la diarrhée (18,3% vs 4,2%), la léthargie (7,0% vs 6,3%), les nausées (14,1% vs 4,2%), l'infection des voies aériennes supérieures (15,5 vs 6,3%), la fièvre (16,9% vs 8,3%) et les douleurs oropharyngées (12,7% vs 8,3%).

Six (8,5%) patients ont rapporté au moins un EI lié au traitement au cours de leur traitement prophylactique par apadamtase alpha (24 EI) vs 23 (47,9%) au cours du traitement par le standard de traitement (40 EI au total). Cela correspond respectivement à des taux d'EI ajustés sur la durée d'exposition de 19,3 EI/100 patients.années vs 133,6 EI/100 patients.années.

Onze (15,5%) patients ont rapporté au moins un EI grave (EIG) au cours de leur traitement prophylactique par apadamtase alpha (13 EI dont aucun lié au traitement) vs 8 (16,7%) au cours du traitement par le standard de traitement (9 EI au total dont 1 lié au traitement). Cela correspond respectivement à des taux d'EI ajustés sur la durée d'exposition de 10,4 EIG/100 patients.années vs 30,1 EIG/100 patients.années. Les 13 EIG rapportés au cours du traitement prophylactique par apadamtase alpha ont été : thrombopénie, céphalées, épisode aigu de PTT, tachycardie, hyperthyroïdie, douleurs abdominales, COVID-19, gastro-entérite à *Campylobacter*, gastro-entérite à *Clostridium*, kyste pilonidal, pneumonie, torsion ovarienne et kyste ovarien.

Aucun décès n'est survenu au cours des périodes traitements prophylactiques par apadamtase alpha ou standard de traitement.

Aucun patient n’a arrêté le traitement en raison d’un EI au cours de leur traitement prophylactique par apadamtase alpha vs 1 au cours du traitement par le standard de traitement.

Aucun anticorps neutralisant anti-ADAMTS13 dérivé du plasma ou recombinant (apadamtase alpha) n’a été détecté chez les patients atteints d’un PTTc confirmé.

Concernant le traitement à la demande

Au total, 7 patients ont reçu un traitement à la demande dans les études 281102 et 3002 dont 3 patients traités par apadamtase alpha et 4 par le standard de traitement. Parmi les 3 patients ayant reçu l’apadamtase alpha à la demande, aucun n’a eu d’événement indésirable, et 3 patients traités par le standard de traitement ont rapporté 11 EI au total. Il n’y a pas eu d’EIG, de décès, ni d’EI ayant conduit à l’arrêt du traitement à l’étude.

Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les études cliniques étaient des céphalées (31,5%), une diarrhée (17,8%), des sensations vertigineuses (16,4%), infection des voies aériennes supérieures (15,1%), des nausées (13,7%) et des migraines (11%).

Concernant la population pédiatrique, il existe peu d’informations issues d’études contrôlées sur ADZYNMA. L’évaluation de la sécurité chez les patients pédiatriques repose sur les données de sécurité d’une étude clinique de phase 3 comparant ADZYNMA à des plasmathérapies (plasma frais congelé [PFC], plasma traité par solvant/détergent [S/D] ou concentrés de facteur VIII: facteur de von Willebrand [FVIII:FVW], selon l’assignation de l’investigateur) et d’une étude de phase 3b. Ces études ont porté sur 21 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans répartis dans 2 cohortes (20 recevant le traitement prophylactique et 1 le traitement à la demande). Dans l’ensemble, le profil de sécurité chez ces patients pédiatriques était similaire à celui observé dans la population adulte.

Un nouveau-né âgé de 36 heures a été traité par ADZYNMA dans le cadre d’un programme d’usage compassionnel et n’a pas eu de problèmes de sécurité ou d’immunogénicité signalés après 2 ans de traitement prophylactique.

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes. »

Le résumé des risques du PGR de ADZYNMA (version 1.0 du 17/06/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Résumé des risques du PGR de ADZYNMA (version 1.0 du 17/06/2024)

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre ADAMTS13r – Réaction d’hypersensibilité
Informations manquantes	– Risques en cas de grossesse et d’allaitement – Données de sécurité à long-terme

3.4 Synthèse des données d’utilisation

Aucun rapport relatif à l’utilisation de ADZYNMA dans le cadre des accès dérogatoires en France (accès compassionnel et accès précoce pré-AMM chez les > 12 ans) n’a été fourni dans le cadre de cette demande.

Selon les données fournies par le laboratoire dans le cadre de l’accès compassionnel, 9 patients ont été traités par ADZYNMA. Parmi eux, 3 patients ont moins de 12 ans et sont toujours traités dans le cadre de cet accès compassionnel, 4 autres patients sont à présent traités dans le cadre de l’accès précoce, et 2 patientes ont eu accès au traitement dans le cadre de leur grossesse et ont à présent terminé leur traitement prophylactique.

L'accès précoce pré-AMM de ADZYNMA a été octroyé le 8 février 2024 et mis en place le 18 mars 2024.

Au 15 juillet 2024, soit environ 4 mois après le début de la collecte des données, 15 patients étaient inclus (fiches d'accès validées). Parmi eux, 12 patients avaient initié le traitement par ADZYNMA :

- 4 ayant initié le traitement dans le cadre de l'accès compassionnel, puis inclus dans l'AP pré-AMM dès son octroi
- 8 autres étant des patients nouvellement traités par ADZYNMA dans le cadre de l'AP pré-AMM.

Tous les patients inclus au moment de ce gel de base recevaient un traitement prophylactique au long cours. Parmi les patients inclus, les motifs les plus fréquents de demandes d'accès précoce étaient une intolérance ou un manque d'efficacité de la plasmathérapie (respectivement 33,3% et 40%) et la présence de dysfonctionnements organiques (40%) malgré la plasmathérapie antérieure (plusieurs raisons étaient possibles pour un même patient).

Une extraction de la base de données de pharmacovigilance du laboratoire a été réalisée le 15 juillet 2024 : pour les patients inclus dans l'AP pré-AMM, 1 seul cas non grave d'insomnie a été déclaré pour lequel le lien de causalité avec ADZYNMA n'a pas été rapporté par le notificateur.

Trois publications d'études de cas (incluant 1 nouveau-né et 2 femmes enceintes) issues de l'utilisation compassionnelle (hors France) de ADZYNMA ont également été déposées par le laboratoire. Ces publications ne sont pas décrites dans cet avis.

3.5 Modification du parcours de soins

Aujourd'hui, dans le cadre d'un traitement prophylactique par perfusions de plasma, le patient est régulièrement hospitalisé en hôpital de jour (typiquement tous les 14 à 21 jours).

ADZYNMA peut être administré au domicile du patient.

L'administration à domicile ou l'auto-administration sous la supervision d'un professionnel de santé peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs injections. La décision d'administration à domicile ou d'auto-administration doit être prise après évaluation et recommandation du médecin prescripteur. Le médecin prescripteur et/ou l'infirmier/ère doivent dispenser une formation appropriée au patient et/ou à l'aidant avant de commencer l'administration à domicile ou l'auto-administration.

3.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude 281102 NCT03393975	Étude de phase III, prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert, avec 2 périodes de cross-over et une période d'extension en bras unique évaluant l'efficacité et la tolérance de ADZYNMA (ADAMTS13r) en prophylaxie et pour le traitement des épisodes de PTT chez des patients atteints de PTTc sévère	Décembre 2024
Etude 3002 NCT04683003	Étude de phase IIIb, prospective, multicentrique, en ouvert, d'extension, mono-bras évaluant la tolérance et l'efficacité de ADZYNMA (ADAMTS13r) en prophylaxie et pour le traitement des épisodes de PTT chez des patients atteints de PTTc sévère	Septembre 2027

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT05714969	Étude de phase IIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle évaluant la tolérance et l'efficacité de ADZYNMA (ADAMTS13r) pour le traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique à médiation immunitaire (PTTi) avec échange de plasma minimal ou nul.	Mars 2025

4. Discussion

Au total, l'évaluation de la spécialité ADZYNMA (apadamtase alpha) repose sur les résultats uniquement descriptifs issus de deux analyses intermédiaires (l'une prévue au protocole et l'autre non prévue au protocole mais réalisée à la demande de l'EMA dans le cadre de l'octroi de l'AMM) de 2 études de phase III :

- Une étude pivot (281102) de phase III comparative vs standard de traitement (plasmathérapie), randomisée (1:1), ouverte, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'apadamtase alpha en traitement prophylactique à long terme chez des patients atteints de PTTc sévère et en traitement à la demande des épisodes aigus chez des patients présentant un épisode aigu de PTT.
- Une étude d'extension (3002) non comparative d'efficacité et de tolérance de l'apadamtase alpha en tant que traitement prophylactique et à la demande chez les patients ayant terminé la période de suivi dans l'étude pivot mais également chez des patients naïfs de traitement par apadamtase alpha ou n'étant pas issus de l'étude 281102.

Résultats d'efficacité de l'étude pivot (281102)

Dans l'étude pivot, à la date de gel de base de la 2nde analyse intermédiaire aucun épisode aigu de PTT n'est survenu chez les 46 patients inclus dans l'analyse pendant les périodes de traitement par apadamtase alpha en prophylaxie, tandis qu'un épisode est survenu chez un patient adulte durant son traitement prophylactique par le standard de traitement (plasmathérapie par PFC). Concernant le traitement des épisodes aigus de PTT par apadamtase alpha, le seul épisode aigu confirmé et traité par apadamtase alpha (patient adulte de la cohorte à la demande) a été résolu en 3 jours. Pour les épisodes aigus de PTT confirmés, traités et résolus par le standard de traitement (n=2), le délai de résolution était de 14,8 jours (patient adulte de la cohorte prophylaxie) et 1,5 jours (patient adulte de la cohorte à la demande). L'incidence des épisodes subaigus était également plus faible avec l'apadamtase alpha.

Le comparateur de l'étude pivot, la plasmathérapie est pertinent car il constitue le standard de traitement actuel, mais son utilisation en pratique soulève quelques limites, notamment en termes :

- d'efficacité avec seulement 1/3 des patients qui seraient soulagés,
- la dose précise d'ADAMTS13 administrée n'est pas connue, et s'accompagne d'un apport non nécessaire d'autres facteurs de l'hémostase,
- de tolérance (immunogénicité et chocs, hypervolémie, douleurs au site d'injection, épuisement du capital veineux infections et démangeaisons),
- de qualité de vie en lien avec des hospitalisations de jour toutes les 2-3 semaines, anxiété et d'impact socioéconomique lié aux arrêts et absences au travail ou à l'école,
- d'accessibilité suite à des ruptures de stock ou des tensions d'approvisionnement récurrentes.

Tout ceci conduit à une adhésion insuffisante des patients à ce traitement, avec selon avis d'expert environ 80 % des patients qui ont une dose inadaptée et 50 % des patients qui ne seraient pas suffisamment observants.

Cependant la portée des résultats de l'étude pivot est limitée par les points suivants :

- Le caractère uniquement descriptif des résultats des 2 analyses intermédiaires, sans hypothèse formalisée,
- 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 entre les deux séquences de traitement randomisées de certaines caractéristiques à l'inclusion (notamment sur 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, 1ère analyse intermédiaire vs 2ème analyse intermédiaire) selon les analyses présentées, rendant difficiles 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), avec un impact sur la comparabilité des groupes randomisés
- 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 sans interaction traitement période), mais sans évaluation de ces hypothèses (notamment, pas de description des patients au début de la seconde période).
- L'absence de résultats robustes démontrant un impact supplémentaire sur la qualité de vie
- L'absence de données de morbi-mortalité en termes de complications à long terme.

Résultats d'efficacité de l'étude d'extension (3007)

Dans l'étude d'extension, un épisode aigu de PTT confirmé est survenu chez un patient de la cohorte prophylaxie sur les 65 patients inclus dans la cohorte. Il s'agit d'un patient pédiatrique âgé de 6 ans non-rollover, suivi depuis 1,1 ans. L'épisode a été traité par apadamtase alpha et résolu 2 jours après l'initiation traitement. En plus de cet épisode aigu survenu dans la cohorte prophylaxie décrit ci-dessus :

- Un patient pédiatrique âgé de 7 ans a été inclus dans la cohorte à la demande car ayant eu un épisode aigu confirmé à l'inclusion. L'épisode a été traité par apadamtase et résolu 4 jours après l'initiation du traitement.
- Un patient adulte de 22 ans a eu un épisode aigu avant l'administration de la première dose d'apadamtase alpha en prophylaxie. L'épisode a été traité par apadamtase et résolu 6 jours après l'initiation du traitement.

Cependant la portée des résultats de l'étude d'extension est limitée par son effectif possiblement sélectionné, le caractère hétérogène des patients inclus (nouvellement et anciennement traités), l'absence de comparaison à un groupe contrôle, l'absence de données de morbi-mortalité en termes de complications à long terme.

Concernant les résultats d'efficacité chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans, sur les 9 patients inclus, aucun n'a présenté d'épisode aigu de PTT. Dans l'étude d'extension, 7 enfants ont été inclus, et parmi eux, un seul de la cohorte prophylaxie et celui inclus dans la cohorte à la demande ont eu un épisode aigu de PTT confirmé selon les critères définis au protocole. Ces épisodes ont été traités par apadamtase alpha et résolus.

Profil de tolérance de apadamtase alpha

Le profil de tolérance de apadamtase alpha semble acceptable au regard de la pathologie et du profil connu du standard de traitement (plasmathérapie). Au cours du traitement prophylactique par apadamtase alpha, 93% des patients (66/71 patients) ont rapporté au moins un EI vs 91,7% au cours du traitement prophylactique par le standard de traitement.

Onze (15,5%) patients ont rapporté au moins un EIG au cours de leur traitement prophylactique par apadamtase alpha (13 événements au total dont aucun lié au traitement).

Au cours des périodes traitements prophylactiques ou standard de traitement aucun décès n'est survenu et aucun anticorps neutralisant anti-ADAMTS13 dérivé du plasma ou recombinant (apadamtase alpha) n'a été détecté chez les patients atteints d'un PTTc confirmé.

Au cours du traitement à la demande par apadamtase alpha, aucun des 4 patients n'a eu d'événement indésirable vs 3 patients traités par le standard de traitement (11 événements au total). Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave, de décès, ni d'événements ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les études cliniques étaient les céphalées (31,5%), diarrhées (17,8%), sensations vertigineuses (16,4%), infections des voies aériennes supérieures (15,1%), nausées (13,7%) et migraines (11%). Concernant la population pédiatrique, il existe peu d'informations issues d'études contrôlées sur ADZYNMA. Cependant, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes.

Des résultats de tolérance à plus long terme sont nécessaires concernant notamment l'apparition d'anticorps neutralisant anti-ADAMTS13.

Enfin, il est à noter que contrairement au standard de traitement prophylactique actuel (perfusions de plasma), nécessitant une hospitalisation régulière du patient en hôpital de jour, ADZYNMA peut être administré au domicile du patient. Ainsi, ADZYNMA est susceptible d'avoir un impact important sur l'organisation des soins en termes de simplification du parcours du patient, de réduction des hospitalisations de jour et de facilitation de l'accès aux soins ; néanmoins, ce potentiel impact reste à confirmer en vie réelle au regard notamment de la nécessité de mettre en place un parcours ville-hôpital spécifique pour les patients afin d'éviter les retards de diagnostic et de prise en charge des poussées aiguës/subaiguës en cas de bilans biologiques réalisés en ville et de faciliter l'observance du traitement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et malgré les limites méthodologiques limitant l'interprétation des résultats, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité. L'impact sur qualité de vie et l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré, mais 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 la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de ADZYNMA (apadamtase alpha) 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.
- La prévalence du PTTc dans le monde est variable et estimée entre 0,4 et 16,7 cas par million d'habitants. En France, l'incidence du PTTc peut être estimée à 1 à 2 nouveaux cas par an et on dénombre actuellement environ 80 à 90 patients.

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 (en prophylaxie) et à la demande constitue le seul traitement standard actuel. Son utilisation, surtout au long cours, soulève plusieurs limites, notamment en termes :

- d'efficacité avec seulement 1/3 des patients qui seraient soulagés,
- la dose précise d'ADAMTS13 administrée n'est pas connue, avec un apport non nécessaire d'autres facteurs de l'hémostase,
- de tolérance avec immunogénicité et chocs, hypervolémie, douleur au site d'injection, épuisement du capital veineux, infections et démangeaisons,
- de qualité de vie du fait des hospitalisations de jour toutes les 2-3 semaines, anxiété et d'impact socioéconomique en lien avec les arrêts et absences au travail ou à l'école,
- d'accessibilité suite à des ruptures de stock ou tensions d'approvisionnement récurrentes.

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

ADZYNMA (apadamtase alpha) 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 matière :
- d'efficacité, avec :
- aucun épisode aigu de PTT recensé pendant les périodes de traitement par apadamtase alpha en prophylaxie dans l'étude pivot en cross over (281102), tandis qu'un épisode est survenu chez un patient adulte traité par le standard de traitement, à savoir la plasmathérapie par PFC,
- un seul épisode aigu confirmé survenu chez un patient pédiatrique traité par apadamtase alpha en prophylaxie dans l'étude d'extension en bras unique (3007),
- une incidence plus faible dans ces 2 études d'événements subaigus et de manifestations cliniques isolées avec l'apadamtase alpha 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 par 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 inhérentes à ce traitement.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de ADZYNMA 500 UI et 1500 UI (apadamtase alpha) dans l'indication « traitement enzymatique substitutif (TES) chez les enfants de moins de 12 ans 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 débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.