

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ADAMTS13r

ADZYNMA 500 UI et 1500 UI,**poudre et solvant pour solution injectable****Inscription**

Adopté par la Commission de la transparence le 15 janvier 2025

- Purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc)
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson / Nouveau-né
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement 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. »

Place dans la stratégie thérapeutique	ADZYNMA (ADAMTS13r), en tant que traitement enzymatique substitutif (TES), constitue le traitement de première intention à privilégier chez les patients, quel que soit leur âge, atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13 et ce, en tant que traitement prophylactique et à la demande en cas d'épisode aigu de PTTc.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge du purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des résultats d'efficacité versus le standard de traitement par plasmathérapie observés dans 2 analyses intermédiaires de l'étude pivot en cross over (281102) avec : <ul style="list-style-type: none"> • aucun épisode aigu de PTT survenu sous traitement par ADAMTS13r vs un épisode survenu sous traitement par la plasmathérapie pendant les périodes de traitement prophylactique, • un épisode aigu de PTT confirmé, traité et résolu par ADAMTS13r en 3 jours vs 2 épisodes aigus confirmés, traités et résolus par la plasmathérapie en 14,8 jours et 1,5 jour. • une incidence plus faible des épisodes subaigus et manifestations cliniques isolées avec l'ADAMTS13r vs la plasmathérapie.

- des limites connues du traitement standard par plasmathérapie en termes d'efficacité, de tolérance, de qualité de vie, d'impact socioéconomique et d'accessibilité,
- des résultats d'efficacité observés dans l'étude d'extension (3002), confortant ceux de l'étude pivot avec un seul épisode aigu de PTT confirmé et survenu chez un patient de la cohorte prophylaxie sur les 65 patients inclus,
- du profil de tolérance plus favorable de l'ADAMTS13r par rapport à la plasmathérapie,
- du caractère uniquement descriptif des résultats des 2 analyses intermédiaires, sans hypothèse statistique formalisée, limitant l'interprétation des résultats comparatifs,
- de l'absence de données robustes démontrant un impact supplémentaire sur la qualité de vie et l'organisation des soins, bien que cet impact soit attendu,
- de l'absence de données de morbi-mortalité en termes d'incidence des complications,
- des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment concernant l'apparition d'anticorps neutralisants anti-ADAMTS13,

la Commission considère que ADZYNMA 500 UI et 1500 UI (ADAMTS13r) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique actuelle du purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13 qui comprend les comparateurs pertinents (paragraphe 5.2) et ce, en tant que traitement prophylactique et à la demande en cas d'épisode aigu de PTTc.

Population cible	La population cible est estimée à environ 80 à 90 patients en France.
Demande de données	<p>La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux des deux études en cours : l'étude pivot 281102 (résultats finaux attendus pour décembre 2024) et l'étude d'extension 3002 (résultats finaux attendus pour septembre 2027).</p> <p>Sur la base de ces résultats attendus pour 2025 pour l'étude pivot 281102 et dans un délai maximal de 3 ans pour l'étude d'extension 3002, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.</p>
Recommandations particulières	Sans objet.

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 281102 pivot versus plasmathérapie	10
3.2.2 Etude 3002 d'extension	23
3.3 Profil de tolérance	30
3.4 Synthèse des données d'utilisation	32
3.5 Modification du parcours de soins	33
3.6 Programme d'études	33
4. Discussion	33
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	36
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	36
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	36
5.3 Service Médical Rendu	37
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	38
5.5 Population cible	38
5.6 Demande de données	39
5.7 Autres recommandations de la Commission	39

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 – Janvier 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	« 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. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	ADAMTS13r (B01AD13) ADZYNMA 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre de 500 UI de poudre + 1 flacon en verre de 5 mL de solvant + 1 dispositif de reconstitution + 1 seringue + 1 set de perfusion + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 302 977 9 7) ADZYNMA 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre de 1500 UI de poudre + 1 flacon en verre de 5 mL de solvant + 1 dispositif de reconstitution + 1 seringue + 1 set de perfusion + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 302 978 0 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
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 : <ul style="list-style-type: none"> – 40 UI/kg de poids corporel le jour 1 – 20 UI/kg de poids corporel le jour 2

¹ HAS. Décision n°2024.0032/DC/SEM du 8 février 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité TAK755 (apadamtase alfa). 2024. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TAK-755 \(apadamtase alfa\) - Purpura thrombotique thrombocytopénique congénital \(PTTc\)](#)

	<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 contient la substance active ADAMTS13 recombinante (ADAMTS13r). L'ADAMTS13r est une forme recombinante de l'ADAMTS13 endogène. 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 thrombocytopenie 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 (apadamptase alpha) n'est à ce jour pas pris en charge. – Aux Etats-Unis, ADZYNMA (apadamptase 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 thrombocytopenique 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 et d'adoption : 27 novembre 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 15 janvier 2025. – Contribution de parties prenantes : Oui (contribution écrite de l'ASSOCIATION ADAMTS13) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) est une forme particulière de microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée par une anémie hémolytique mécanique (associée à la présence de

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.

schizocytes), une thrombopénie périphérique profonde et une souffrance d'un ou plusieurs organes (cerveau et cœur surtout), en rapport avec la formation de thrombi dans les vaisseaux de la microcirculation. Il s'agit d'une maladie rare résultant d'un déficit sévère en ADAMTS13, qui est l'enzyme intervenant dans la régulation de la taille des multimères plasmatiques de facteur Willebrand (VWF). Ce déficit peut être constitutionnel en rapport avec des mutations bi-alléliques du gène d'ADAMTS13 ou auto-immun lié à des anticorps anti-ADAMTS13. Dans le PTT congénital (PTTc, anciennement appelé syndrome d'Upshaw-Schulman), près de 200 mutations du gène d'ADAMTS13 ont été jusqu'alors rapportées. Les patients sont double-hétérozygotes ou homozygotes, et la maladie se transmet sur un mode autosomique récessif.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 PTT⁴.

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. 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.

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.

Épidémiologie

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

Le PTTc représente 5 à 10% de tous les cas de PTT⁷. 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 avaient une révélation de leur PTT durant leur enfance.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 ans¹³.

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.

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.

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

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

Les traitements 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 débiter 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, en l'absence de données disponibles chez les moins de 12 ans à la date de demande.

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 OCTAPHARMA¹⁴. Il s'agit d'un

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

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. 0), les échanges plasmatiques ne sont généralement pas nécessaires car il n'y a pas d'anticorps anti-ADAMTS13 susceptible de 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 dans le PTTc, notamment au vu de la disponibilité variable des différents produits sanguins labiles utilisés pour traiter ces patients en France.

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

➔ Traitements non-médicamenteux

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

- Plasma frais congelé sécurisé par quarantaine (PFC-Se), non inactivé, issu d'un don unitaire de sang total ou d'aphérèse plasmatique, déleucocyté et congelé dans les 24 heures après le prélèvement et qui ne subit aucun traitement physico-chimique. Sa 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 plasmatique de volume variable (de 200 à 650 ml), déleucocyté et traité dans les 8 à 12 heures avec une solution d'amotosalen-HCL puis illuminé par les UVA.
- Plasma frais congelé modifié inactivé par amotosalen (PFCM-IA), issu de 5 dons 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'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 ADAMTS13r 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 1^{ère} 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 2^{nde} 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 (1^{ère} analyse intermédiaire). Les résultats de la 2^{de} 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.
- le premier rapport de synthèse de l'accès précoce pré-AMM de la spécialité

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude 281102 pivot versus plasmathérapie

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.

3.2.1.1 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'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r, soit l'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r.

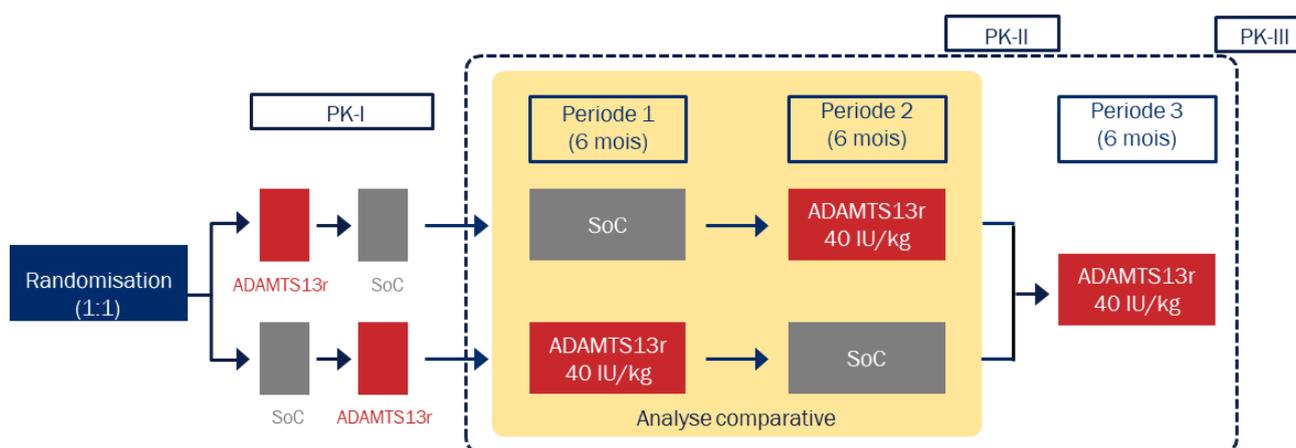


Figure 1 : Schéma de l'étude 281102 pour la cohorte prophylaxie

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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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 ADAMTS13r pendant 6 mois (période 2) ?

Après les deux périodes de traitement en cross over, les patients étaient traités par ADAMTS13r pendant 6 mois supplémentaires (période 3).

Pour le traitement prophylactique par ADAMTS13r, les patients recevaient 40 UI/kg (± 4 UI/kg) d'ADAMTS13r 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 (\pm 4 UI/kg) d'ADAMTS13r au jour 1 puis 20 UI/kg (\pm 2 UI/kg) au jour 2, et 15 UI/kg (\pm 1,5 UI/kg) au jour 3. Cette dose était ensuite maintenue chaque jour jusqu'au 2^{ème} jour suivant la résolution de l'épisode aigu de PTT.
- Soit le standard de traitement (plasmathérapie), 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 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 (FRET5-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/ μ L et LDH >2x limite de référence supérieure) à l'inclusion et devaient être sous traitement prophylactique ou avoir un antécédent documenté d'au moins un épisode de PTT et une capacité à tolérer le standard de traitement prophylactique.

Les populations prédéfinies étaient :

- SAF (Safety Analysis Set, population d'analyse de la tolérance) : tous les patients traités avec au moins une dose d'ADAMTS13r ou de standard de traitement après randomisation.

¹⁵ Les patients <18 ans ont été inclus seulement après que 5 adultes aient reçu 10 doses d'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r (ADAMTS13r) durant au moins 6 mois.

- 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'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r était le traitement randomisé pour la période 1 et qu'ils ont plutôt été traités par le standard de traitement parce que l'ADAMTS13r n'était pas disponible, les sujets étaient exclus du MFAS.
 - Pour les patients recrutés avant l'arrêt de l'étude en novembre 2017, si le standard de traitement était le traitement randomisé pour la période 1 et qu'ils ont été traités par le standard de traitement au-delà de la période de 6 mois spécifiée dans le protocole parce que l'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 : 1^{ère} 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 1^{ère} 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'ADAMTS13r 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 « ADAMTS13r puis standard de traitement », mais la séquence de traitement réellement reçue était « standard de traitement puis ADAMTS13r¹⁶. Pour les analyses de tolérance, ce patient a été inclus dans la séquence de traitement réellement reçu (standard de traitement puis ADAMTS13r). Pour les analyses d'efficacité, ce patient a été exclu de la population MFAS et inclus dans la FAS en utilisant la séquence randomisée (ADAMTS13r 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 considérées 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).

¹⁶ Ce patient a été recruté avant novembre 2017 et, peu de temps après, l'ADAMTS13r est devenu indisponible ; par conséquent, il a d'abord reçu le standard 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'ADAMTS13r ou du standard de traitement. Le seul patient de la cohorte à la demande ayant dû arrêter le traitement à l'étude est le patient dont la raison a été discutée précédemment. Un autre patient dans la cohorte à la demande a été inclus deux fois (autorisé dans le protocole). Ses données sont également présentées comme issues de 2 patients différents. Par la suite, ce patient a rejoint la cohorte en prophylaxie et 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 ADAMTS13r), 2/5 (40,0 %) patients sont passés dans cohorte prophylaxie 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.

Caractéristiques des patients à l'inclusion (population SAF)

Dans la cohorte en prophylaxie (n = 48, dont 21 dans le groupe ADAMTS13r puis standard de traitement et 27 dans le groupe standard de traitement puis ADAMTS13r), 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 ADAMTS13r puis standard de traitement vs 27,0 ans dans le groupe standard de traitement puis ADAMTS13r)
- l'âge au diagnostic de la maladie (médiane = 20 ans dans le groupe ADAMTS13r puis standard de traitement vs 4 ans dans le groupe standard de traitement puis ADAMTS13r)

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 ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 « ADAMTS13r puis standard de traitement » et 21 pour la séquence « Standard de traitement puis ADAMTS13r ».

Au final, 31/38 (66,7 %) patients ont terminé l'étude (15 ayant la séquence « ADAMTS13r puis standard de traitement » et 16 la séquence « Standard de traitement puis ADAMTS13r ») et 1 patient dû arrêter le traitement à l'étude.

Aucun épisode aigu de PTT n'est survenu pendant les périodes de traitement par ADAMTS13r (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 x 10⁹ / L au lieu de 239 x 10⁹ /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'ADAMTS13r dans la cohorte prophylaxie et à la demande (population MFAS)¹⁷

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 ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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 déclaré 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/ μ L et un taux de LDH de 652 U/L ($>2 \times$ 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

¹⁷ Un épisode aigu de PTT répondant au traitement par ADAMTS13r 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.

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 ADAMTS13r 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

Evénements	Standard de traitement (N=38)	ADAMTS13r (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'ADAMTS13r ou le standard de traitement en tant que traitement prophylactique (dans la cohorte prophylaxie) au cours des périodes de traitement correspondantes

Un nombre et une incidence plus faible d'épisodes de PTT subaigus a été observé chez les sujets recevant le traitement prophylactique au ADAMTS13r 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 1^{ère} analyse intermédiaire qui correspondaient à la population FAS (cf. 0).

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'ADAMTS13r ou du standard de traitement. Aucun nouveau patient n'a été inclus depuis la 1^{ère} 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 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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r puis standard de traitement et 25 dans le groupe standard de traitement puis ADAMTS13r), 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 ADAMTS13r puis standard de traitement vs 27,0 ans dans le groupe standard de traitement puis ADAMTS13r)
- l'âge au diagnostic de la maladie (médiane = 20 ans dans le groupe ADAMTS13r puis standard de traitement vs 4 ans dans le groupe standard de traitement puis ADAMTS13r)

Dans la cohorte à la demande (n = 6 dont 2 dans le groupe ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 « ADAMTS13r puis standard de traitement » et 25 pour la séquence « Standard de traitement puis ADAMTS13r ».

Au final, 40/46 (87,0%) patients ont terminé la période de suivi (18 ayant la séquence « ADAMTS13r puis standard de traitement » et 22 la séquence « Standard de traitement puis ADAMTS13r ») 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 ADAMTS13r (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'ADAMTS13r a été de 13,5 mois et aucun épisode aigu de PTT n'est survenu au cours des périodes de traitements par ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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 1^{ère} 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 ADAMTS13r 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

Événements	Standard de traitement	ADAMTS13r	
	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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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'ADAMTS13r durant l'étude de phase I (patients non-rollover),
- être naïf d'ADAMTS13r (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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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'ADAMTS13r en tant que traitement prophylactique, à la dose de 40 UI/kg (\pm 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'ADAMTS13r en tant que traitement aigu. La posologie prévue était la suivante : 40 UI/kg (\pm 4 UI/kg) d'ADAMTS13r au jour 1 puis 20 UI/kg (\pm 2 UI/kg) au jour 2, et 15 UI/kg (\pm 1,5 UI/kg) au jour 3. Cette dose était ensuite maintenue chaque jour jusqu'au 2ème jour suivant la résolution de l'épisode aigu de PTT. Les patients pouvaient recevoir une dose supplémentaire d'ADAMTS13r 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 10 mg/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/ μ L et LDH >2x 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 mécaniques (incluant les formes acquises de PTT).

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

Ils ne devaient pas avoir de symptômes sévères de PTT (taux de plaquette < 100 000/ μ L et LDH >2x limite de référence supérieure) et d'autres causes d'anémie hémolytique mécaniques (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'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r en tant que traitement prophylactique.
- Nombre et proportion d'épisodes aigus de PTT résolu par ADAMTS13r en tant que traitement aigu.
- Délai de résolution d'un épisode aigu de PTT après l'instauration d'un traitement aigu par ADAMTS13r.
- Incidence des manifestations cliniques isolées (thrombopénies, anémie hémolytiques mécaniques, symptômes neurologiques, dysfonction rénale, douleurs abdominales) chez les patients recevant l'ADAMTS13r en prophylaxie.
- Incidence des épisodes subaigus¹⁹ de PTT chez les patients traités par ADAMTS13r 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.

3.2.2.1 Rappel : 1^{ère} analyse intermédiaire, prévue au protocole (uniquement chez les patients adultes et adolescents \geq 12 ans)

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

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°C), fatigue/léthargie, douleurs abdominales

Effectifs de l'étude

A la date de l'analyse intermédiaire (environ 1 an 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 ADAMTS13r dans l'étude de phase I et les autres étaient tous naïfs d'ADAMTS13r.

Parmi les 47 patients inclus dans la cohorte prophylaxie, 36 avaient reçu au moins une dose d'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r à la date d'analyse.

Sur les 11/47 n'ayant pas été traités, 9 n'avaient pas encore reçu l'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r. 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 ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 $20 \times 10^9/L$. Cet épisode a été traité et résolu par ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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.

3.2.2.1 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'ADAMTS13r, 3 ont participé à l'étude de phase I et un patient avait déjà reçu l'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 1ère 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 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 ADAMTS13r 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 98x10⁹/L. L'épisode a été traité par ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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 10x10⁹/L. L'épisode a été traité par ADAMTS13r et résolu après 4 jours de traitement.

Au total, à la date de gel de base de la 2nde analyse intermédiaire, 3 épisodes aigus de PTT confirmés avaient été traités et résolus par ADAMTS13r en tant que traitement aigu :

- Un épisode survenu chez 1 patiente de 22 ans non-rollover, avant l'administration de la première dose d'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r (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'ADAMTS13r (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 ADAMTS13r ont été les céphalées (chez 32,4% avec ADAMTS13r 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 ADAMTS13r (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 ADAMTS13r (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 ADAMTS13r 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 ADAMTS13r ou standard de traitement.

Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'un EI au cours de leur traitement prophylactique par ADAMTS13r vs 1 au cours du traitement par le standard de traitement.

Aucun anticorps neutralisant anti-ADAMTS13 dérivé du plasma ou recombinant (ADAMTS13r) 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 ADAMTS13r et 4 par le standard de traitement. Parmi les 3 patients ayant reçu l'ADAMTS13r 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

Le premier rapport périodique de l'accès précoce pré-AMM d'ADZYNMA (chez les > 12 ans) a été fourni par le laboratoire.

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 8 septembre 2024, soit environ 5 mois après le début de la collecte des données, 18 patients étaient inclus (fiches d'accès validées). Parmi eux, 14 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
- 10 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 la mise en œuvre d'un traitement prophylactique, le plus souvent sans précision de contexte (66,7%), la présence de dysfonctionnements organiques (44,4%), ou suite à un traitement par plasma frais congelé (PFC) en raison de son manque d'efficacité (33,3%), ou d'une intolérance à ce traitement (33,3%). Au moins une comorbidité était mentionnée pour 72,2% des patients, principalement des affections cardiovasculaires (50%) et mentales (44,4%). Aucune pathologie auto-immune n'a été observée.

A la date du 8 septembre 2024, 3 cas dont 1 cas comportant un effet indésirable non grave d'insomnie (inattendu) et 2 autres cas incluant des événements indésirables non graves ont été rapportés.

Une extraction de la base de données de pharmacovigilance du laboratoire a été réalisée sur la période couverte par le premier rapport périodique de l'accès précoce pré-AMM (jusqu'au 8 septembre 2024). Il a été notifié 3 cas initiaux rapportant 1 effet indésirable inattendu non grave (insomnie) et 4 événements indésirables non graves.

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, qui peut s'auto-administrer le médicament sous la supervision d'un professionnel de santé.

L'administration à domicile ou l'auto-administration 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
Etude PASS	Etude de sécurité post-AMM (PASS) à la demande de l'EMA suite à l'AMM sous circonstances exceptionnelles.	Décembre 2030

→ 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 (ADAMTS13r) 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'ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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 ADAMTS13r 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 ADAMTS13r, le seul épisode aigu confirmé et traité par ADAMTS13r (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'ADAMTS13r.

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, 1^{ère} analyse intermédiaire vs 2^{ème} 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 (3002)

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 ADAMTS13r 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'ADAMTS13r 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 ADAMTS13r et résolus.

Profil de tolérance de ADAMTS13r

Le profil de tolérance de ADAMTS13r semble acceptable au regard de la pathologie et du profil connu du standard de traitement (plasmathérapie). Au cours du traitement prophylactique par ADAMTS13r, 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 ADAMTS13r (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 (ADAMTS13r) n'a été détecté chez les patients atteints d'un PTTc confirmé.

Au cours du traitement à la demande par ADAMTS13r, 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 neutralisants anti-ADAMST13.

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

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- des résultats d'efficacité vs le standard de traitement par plasmathérapie observés dans l'étude pivot en cross over (281102) et ceux de l'étude d'extension (3002),
- des limites connues du standard de traitement actuel par plasmathérapie en termes d'efficacité, de tolérance, de qualité de vie, d'impact socioéconomique et d'accessibilité,
- du profil de tolérance plus favorable de l'ADAMTS13r par rapport à la plasmathérapie,

et malgré :

- les limites méthodologiques de l'étude pivot et de l'étude d'extension,
- l'absence de donnée robuste démontrant un impact supplémentaire sur la qualité de vie et l'organisation des soins, bien qu'attendu,
- l'absence de données de morbi-mortalité en termes notamment d'incidence des complications,
- des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment concernant l'apparition d'anticorps neutralisants anti-ADAMTS13,

ADZYNMA (ADAMTS13r), en tant que traitement enzymatique substitutif (TES), constitue le traitement de première intention à privilégier chez les patients, quel que soit leur âge, atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13 et ce, en tant que traitement prophylactique et à la demande en cas d'épisode aigu de PTTc.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont le traitement médicamenteux **OCTAPLASLG** (utilisé en hors-AMM) et les **plasmas frais congelés** ayant le statut de produit sanguin labile (PSL) inscrits sur la liste et caractéristiques des PSL (JO du 07/07/2015) :

- **Plasma frais congelé sécurisé par quarantaine (PFC-Se)**, non inactivé, issu d'un don unitaire de sang total ou d'aphérèse plasmatique, déleucocyté et congelé dans les 24 heures après le prélèvement et qui ne subit aucun traitement physico-chimique. Sa 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 plasmatique de volume variable (de 200 à 650 ml), déleucocyté et traité dans les 8 à 12 heures avec une solution d'amotosalen-HCL puis illuminé par les UVA.
- **Plasma frais congelé modifié inactivé par amotosalen (PFCM-IA)**, issu de 5 dons issus de ST (sang total).

5.3 Service Médical Rendu

- 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 du patient et de son entourage.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative et préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, de son incidence estimée à 1 à 2 nouveaux cas par an, et avec 80 à 90 patients actuellement diagnostiqués en France,
- du besoin médical partiellement couvert par la plasmathérapie compte tenu des limites soulevées par ce traitement,
- de la réponse attendue au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité (nécessité de données à plus long terme)
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la qualité de vie et l'organisation des soins, avec notamment la possibilité d'administrer ADZYNMA (ADAMTS13r) à domicile et de se l'auto-administrer sous la supervision d'un professionnel de santé pouvant faciliter l'accès au traitement, diminuer le nombre d'hospitalisations, d'arrêts et d'absences au travail ou à l'école et l'anxiété. 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 aigües/subaigües en cas de bilans biologiques réalisés en ville et de faciliter l'observance du traitement.

ADZYNMA (ADAMTS13r) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADZYNMA 500 UI et 1500 UI (ADAMTS13r) est important dans l'indication de l'AMM. La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ADZYNMA 500 UI et 1500 UI (ADAMTS13r) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste

des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats d'efficacité comparatives vs le standard de traitement (plasmathérapie) observés dans l'étude pivot en cross over (281102) :
 - aucun épisode aigu de PTT survenu pendant les périodes de traitement prophylactique par ADAMTS13r vs un épisode pendant les périodes traitement prophylactique par le standard de traitement (plasmathérapie),
 - un épisode aigu confirmé, traité et résolu par ADAMTS13r en 3 jours vs 2 épisodes aigus de PTT confirmés, traités et résolus par le standard de traitement (plasmathérapie) en 14,8 jours et 1,5 jours,
 - incidence plus faible des épisodes subaigus et manifestations cliniques isolées avec l'ADAMTS13r vs standard de traitement (plasmathérapie),
- des limites connues du standard de traitement actuel (plasmathérapie) en termes d'efficacité, de tolérance, de qualité de vie, d'impact socioéconomique et d'accessibilité,
- des résultats d'efficacité observés dans l'étude d'extension (3002), confortant ceux de l'étude pivot avec un seul épisode aigu de PTT confirmé et survenu chez un patient de la cohorte prophylaxie sur les 65 patients inclus dans la cohorte,
- du profil de tolérance plus favorable de l'ADAMTS13r par rapport à la plasmathérapie,
- du caractère uniquement descriptif des résultats des 2 analyses intermédiaires, sans hypothèse statistique formalisée, limitant l'interprétation des résultats comparatifs,
- de l'absence de données robustes démontrant un impact supplémentaire sur la qualité de vie et l'organisation des soins, bien que cet impact soit attendu,
- de l'absence de données de morbi-mortalité en termes d'incidence des complications,
- des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment concernant l'apparition d'anticorps neutralisants anti-ADAMST13,

la Commission considère que ADZYNMA 500 UI et 1500 UI (ADAMTS13r) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique actuelle du purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13 qui comprend les comparateurs pertinents (paragraphe 5.2) et ce, en tant que traitement prophylactique et à la demande en cas d'épisode aigu de PTTc.

5.5 Population cible

La population cible de ADZYNMA (ADAMTS13r) correspond aux patients adultes et enfants atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13.

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) représente environ 25% de l'ensemble des microangiopathies thrombotiques (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 PTT⁷. 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, l'incidence du PTTc peut être estimée à 1 à 2 nouveaux cas par an. D'après avis d'experts, on dénombre actuellement environ 80 à 90 patients atteints de PTTc (dont près de la moitié sont des d'enfants), dont 87 identifiés dans le registre français du Centre National de Référence des Microangiopathies Thrombotiques (CNR-MAT) entre 2000 et 2023¹².

La population cible est estimée à environ 80 à 90 patients en France.

5.6 Demande de données

→ Suivi des attendus

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux des deux études en cours : l'étude pivot 281102 (résultats finaux attendus pour décembre 2024) et l'étude d'extension 3002 (résultats finaux attendus pour septembre 2027).

Sur la base des résultats attendus pour 2025 pour l'étude pivot 281102 et dans un délai maximal de 3 ans pour l'étude d'extension 3002, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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