
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce pré-AMM, ADZYNMA
(ADAMTS13r)

Rapport n° 1, Période du 08/02/2024 au 08/09/2024

1- Introduction

La spécialité pharmaceutique ADZYNMA (ADAMTS13r) est mise à disposition dans le cadre de l'accès précoce (AP) pré -autorisation de mise sur le marché (AMM) par TAKEDA France SAS, 112 avenue Kléber, 75116 Paris.

Le purpura thrombotique thrombocytopénique congénial (PTTc), également connu sous son ancienne appellation de syndrome d'Upshaw-Shulman, maladie ultra rare, représente 5 à 10% de l'ensemble des cas de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). Cette forme congénitale causée par des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène ADAMTS13 porté sur le chromosome 9 suit un mode de transmission autosomique récessif. En France, d'après avis d'experts, on estime actuellement environ 80 à 90 patients avec cette pathologie, dont 87 identifiés dans le registre français du Centre National de Référence des Microangiopathies Thrombotiques (CNR-MAT) entre 2000 et 2023.

ADZYNMA représente une nouvelle modalité thérapeutique dans le traitement des formes héréditaires de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) par le biais d'un nouveau mécanisme d'action. En effet, il s'agit de la première forme humaine recombinante de la métalloprotéinase plasmatique à zinc spécifique du clivage du facteur von Willebrand (FVW), ou ADAMTS13, intervenant dans l'hémostase. Précisément, le rôle biologique de l'ADAMTS13 est de réguler l'activité du FVW en clivant ses multimères de haut et de très haut poids moléculaire en multimères plus petits et en réduisant ainsi ses propriétés de liaison plaquettaire et sa capacité à induire la formation de microthrombi riches en plaquettes.

Ainsi, en tant qu'équivalent recombinant de la protéine ADAMTS13 endogène, avec une activité et des propriétés pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) similaires, l'utilisation d'ADZYNMA chez les patients atteints de PTTc permet de reconstituer l'activité plasmatique d'ADAMTS13, qui réduit ou élimine la formation spontanée de microthrombi plaquettaire et donc, la survenue des épisodes de PTT, ainsi que ses diverses manifestations cliniques dont une ischémie tissulaire de sévérité variable.

ADZYNMA peut être utilisé en administration à domicile ou en auto-administration.

Ce premier rapport périodique de synthèse couvre la période du 08/02/2024, date d'octroi de l'autorisation d'AP par la Haute Autorité de santé (HAS), au 08/09/2024, date de fin de collecte des données (Data Lock Point, DLP). Il concerne la spécialité pharmaceutique ADZYNMA (ADAMTS13r) 500 UI et 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable, qui a obtenu une AMM centralisée sous circonstances exceptionnelles délivrée par la Commission européenne (CE) le 01/08/2024. L'autorisation d'AP avait été octroyée à ce médicament sous le nom TAK-755 avant l'obtention de l'AMM.

Le périmètre de l'indication de l'AP a été restreint aux patients à partir de 12 ans. Ainsi, dans le cadre de l'AP pré-AMM, « TAK-755 est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13 ».

2- Données recueillies

Ce 1er rapport périodique de synthèse couvre la période du 08/02/2024, date d'octroi de l'autorisation d'AP au 08/09/2024, la DLP.

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

➤ Suivi des patients

La période d'inclusion pour le présent rapport a duré environ 5 mois, du 11/04/2024 (premier patient inclus) au 05/09/2024 (dernier patient inclus).

Sur la période couverte dans ce rapport, **20 demandes d'accès au traitement ont donc été enregistrées**. Les données médicales des patients ont été vérifiées pour s'assurer qu'elles étaient conformes aux critères d'éligibilité requis suivants :

- Critères d'éligibilité (tous les critères suivants) :
 - Patient âgé de 12 ans ou plus
 - Diagnostic documenté de déficit congénital sévère en ADAMTS13, défini par une activité d'ADAMTS13 <10% et un test négatif pour les anticorps anti ADAMTS13 et un test génétique moléculaire.
 - Pour un traitement en prophylaxie uniquement : le patient est en cours de traitement prophylactique ou présente un historique documenté d'au moins un épisode de PTT.
- Critères de non-éligibilité (aucun des critères suivants) :
 - Autre type de MAT, incluant le PTT acquis
 - Hypersensibilité/allergie/intolérance ou contre-indication à TAK-755 ou ses excipients
 - Antécédents médicaux ou présence actuelle d'anticorps anti-ADAMTS13 à titre significatif
 - Antécédent médical de déficit immunitaire, congénital ou acquis, ou qui reçoit, de manière chronique, des traitements immunosuppresseurs.

Une demande d'accès au traitement a été soumise pour 20 patients (Figure 1). Une demande a été annulée et à la DLP, une fiche de demande d'accès au traitement était en attente d'être complétée. Après examen des critères d'éligibilité, les 18 patients ayant une fiche de demande d'accès complète ont été inclus dans l'AP, dont 4 ayant initié le traitement dans le cadre de l'AC d'ADZYNMA.

En ce qui concerne les autres formulaires du PUT-RD, à la DLP 11 fiches d'initiation de traitement et 7 fiches de suivi de traitement à M1 ont été remplies. Une fiche de suivi à M1 a été complétée pour 3 patients issus de l'AC dont la fiche d'initiation de traitement est manquante, portant à 14 le nombre de patients pour lesquels l'exposition au ADZYNMA est documentée.

Un nombre limité de questionnaires sur la qualité de vie a également été reçu. Aucune fiche d'arrêt du traitement n'a été complétée.

Sauf indication contraire, les données présentées ci-dessous se réfèrent à tous les patients inclus dans l'AP, y compris les patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'AC.

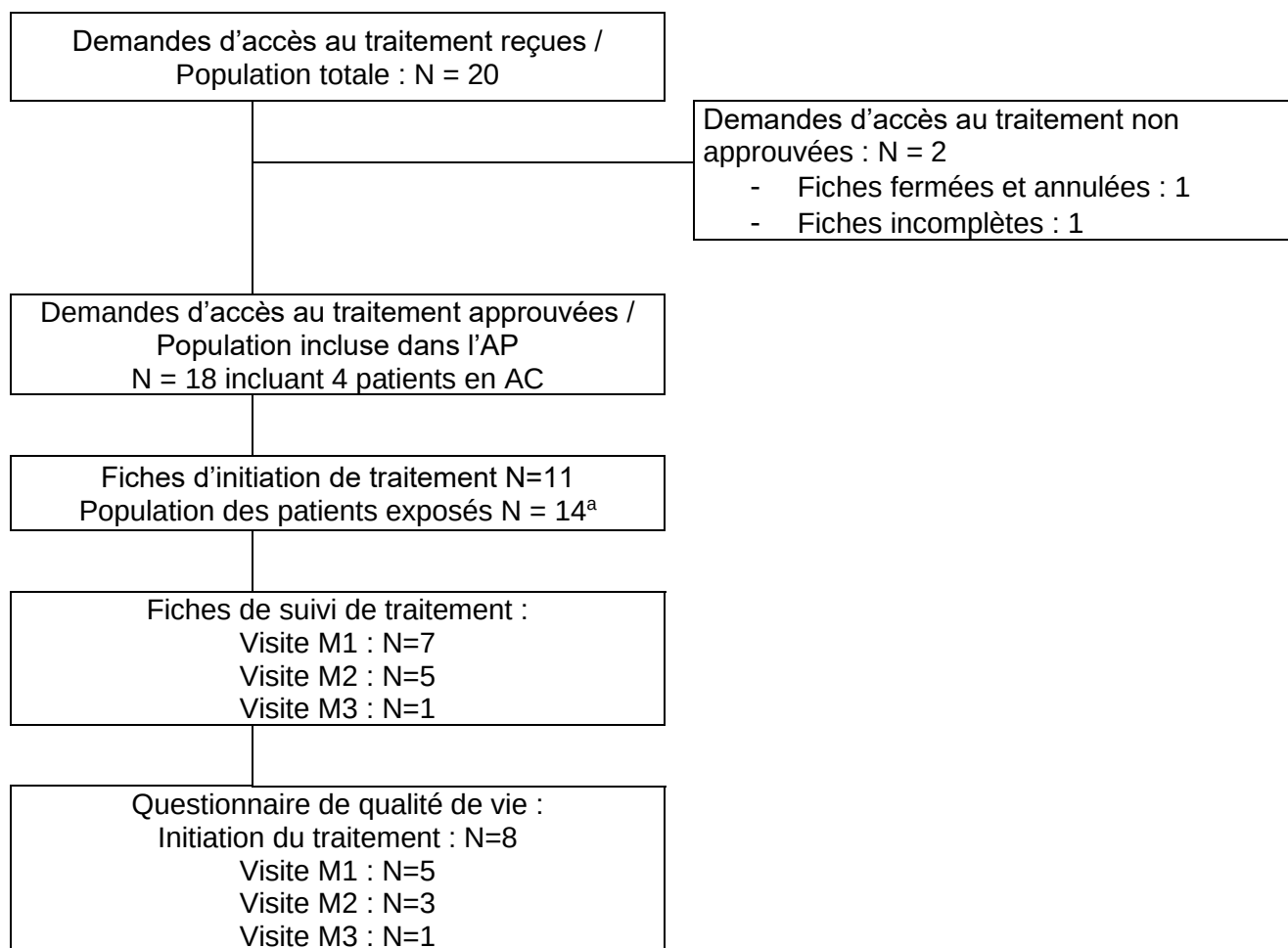


Figure 1. Demandes d'accès et inclusion des patients dans l'AP du 11/04/2024 au 09/09/2024

^a Patients inclus dans l'AP qui ont effectivement reçu au moins une administration d'ADZYNMA telle que rapportée dans la fiche d'initiation de traitement (N=11 fiches d'initiation de traitement complétées) ou, à défaut, dans une fiche de visite de suivi (N=3).

➤ Complétude des données

Parmi les données de la fiche de demande d'accès au ADZYNMA des patients inclus, seuls quelques paramètres biologiques sont manquants pour 1 à 3 patients (Tableau 3). Les fiches d'initiation de traitement sont manquantes pour 7 patients, dont 3 issus de l'AC. Parmi les fiches d'initiation complétées, seul le dosage n'a pas été précisé pour 2 patients (Tableau 5). Les demandes de complétion des informations manquantes sont régulièrement effectuées auprès des centres par le CNR-MAT. Le bilan détaillé de la complétude des variables sera effectué dans le rapport final.

➤ Caractéristiques générales des patients

Les principales caractéristiques des patients inclus dans l'AP sont présentées dans le Tableau 1. 61,1% des patients étaient des femmes. L'âge médian à l'inclusion était de 39 ans. Le patient le plus jeune avait 17 ans et le plus âgé 85 ans. Le poids médian des patients était de 70 kg et l'IMC médian de 26 kg/m². Plus de la moitié des patients étaient en surcharge pondérale, soit surpoids (16,7%), soit obésité (38,9%), un tiers avait une corpulence normale (33,3%) et 1 sur 10 une insuffisance pondérale (11,1%).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'AP

Caractéristiques		N=18
Age (ans)	Manquant	0
	Moyenne ± ET	41.8 ± 19.4
	Médiane	39
	Q1 ; Q3	29 ; 55
	Min. ; Max.	17 ; 85
Sexe N (%)	Manquant	0
	Femme	11 (61.1%)
	Homme	7 (38.9%)
Poids (kg)	Manquant	0
	Moyenne ± ET	75.1 ± 23.8
	Médiane	70
	Q1 ; Q3	63 ; 78
	Min. ; Max.	46 ; 129
IMC (kg/m ²)	Manquant	0
	Moyenne ± ET	27.5 ± 7.9
	Médiane	26
	Q1 ; Q3	21 ; 30
	Min. ; Max.	17 ; 47
IMC en classes (kg/m ²)	<18.5 (Insuffisance pondérale)	2 (11.1%)
	[18.5 ; 25] (Corpulence normale)	6 (33.3%)
	[25 ; 30] (Surpoids)	3 (16.7%)
	>=30 (Obésité)	7 (38.9%)

➤ Caractéristiques de la maladie

Les caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'AP sont présentées dans le Tableau 2. L'ancienneté médiane du diagnostic initial était de 11 ans, variant de 0 à 35 ans. La demande d'accès précoce au ADZYNMA correspondait à la mise en œuvre d'un traitement prophylactique, le plus souvent sans précision de contexte (66,7%), en 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%). Une demande a été faite pour un patient après un épisode aigu de PTT, le 6^e vécu par ce patient au cours des 2 dernières années. 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.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'AP à la demande d'accès au traitement

Caractéristiques		N=18
Ancienneté du diagnostic initial (années) ^a	Manquant	0
	Moyenne $\pm$ ET	14.1 $\pm$ 12.7
	Médiane	11
	Q1 ; Q3	1 ; 26
	Min. ; Max.	0 ; 35
Contexte clinique de la demande ^b N (%)	Episode aigu de PTT	1 (5.6%)
	Manque d'efficacité du PFC ^c	6 (33.3%)
	Intolérance au PFC ^c	6 (33.3%)
	Dysfonction organique progressive, mise en place d'un traitement prophylactique	8 (44.4%)
	Femme enceinte ou envisageant une grossesse, mise en place d'un traitement prophylactique	1 (5.6%)
	Mise en œuvre d'un traitement prophylactique	12 (66.7%)
Comorbidités N (%)		
Au moins 1 comorbidité	Non	5 (27.8%)
	Oui	13 (72.2%)
Nombre de comorbidités N (%)	0	5 (27.8%)
	1	3 (16.7%)
	2	3 (16.7%)
	3	4 (22.2%)
	≥ 4	3 (16.7%)
Comorbidités ^b N (%)	Maladie auto-immune	0 (0.0%)
	Dysfonction d'organe	5 (27.8%)
	Pathologie néoplasique	2 (11.1%)
	Diabète	3 (16.7%)
	Dyslipidémie	4 (22.2%)
	Affections cardiovasculaires	9 (50.0%)
	Affections rénales	2 (11.1%)
	Maladie du foie	1 (5.6%)
	Affections mentales	8 (44.4%)
Antécédent d'épisodes de PTT dans les 5 dernières années	Obésité	2 (11.1%)
	N (%)	6 (33.3%)

Note : ^a Ancienneté du diagnostic initial (année) : (Date de la demande d'accès au traitement – Date de diagnostic initial)/365.25

^b Plusieurs réponses possibles

^c Plasma frais congelé

Pour ce qui est de l'historique des traitements reçus, tous les patients inclus avaient déjà eu un traitement par plasmathérapie, 66,7% des patients étaient en cours de traitement par ce traitement et 33,3% l'avaient arrêté. En ce qui concerne la corticothérapie, probablement utilisée en prémédication des perfusions de plasma, la moitié des patients (50%) avait arrêté ce traitement et l'autre moitié des patients (50%) ne l'avaient jamais débuté et aucun n'était en cours de traitement au moment de la demande d'accès.

Les paramètres biologiques des patients inclus dans l'AP à la demande d'accès au traitement sont présentés dans le **Erreur ! Référence non valide pour un signet.** Conformément à l'indication d'ADZYNMA, tous les patients présentaient un déficit en ADAMTS13 mesuré par une activité d'ADAMTS13 inférieure à 10%. Un tiers avait développé des anticorps anti-ADAMTS13 (33,3%). Les valeurs de la numération plaquettaire et de la lactate déshydrogénase (LDH), dont l'évolution permettent de définir la survenue d'un épisode aigu de PTT, étaient en dehors des bornes de normalité lors de la demande d'accès au traitement chez respectivement 33,3% et 83,3% des patients.

Tableau 3. Paramètres biologiques des patients inclus dans l'AP à la demande d'accès au traitement

Paramètres biologiques		N=18
Activité d'ADAMTS13 (%) N (%)	Manquant	3
	[0-5[	9 (60.0%)
	[5-10[	6 (40.0%)
	≥10	0 (0.0%)
Bornes de normalité [50-150] %	Patients hors normes N (%)	15 (100%)
Anticorps anti-ADAMTS13	Manquant	3
	Positif	5 (33.3%)
	Négatif	10 (66.6%)
Réticulocytes (G/L)	Manquant	3
	Moyenne ± ET	75.5 ± 24.5
	Médiane	79
	Q1 ; Q3	55 ; 92
	Min. ; Max.	27 ; 118
Bornes de normalité [25.0-125.0] G/L	Patients hors normes N (%)	0 (0.0%)
Leucocytes (G/L)	Manquant	2
	Moyenne ± ET	1608.7 ± 3677.8
	Médiane	5
	Q1 ; Q3	4 ; 9
	Min. ; Max.	3 ; 12620
Bornes de normalité [4.0-10.0] G/L	Patients hors normes N (%)	4 (25.0%)
Hémoglobine (g/dL)	Manquant	1
	Moyenne ± ET	13 ± 2.1
	Médiane	13
	Q1 ; Q3	12 ; 14
	Min. ; Max.	8 ; 15
Bornes de normalité [12.0-16.0] g/dL	Patients hors normes N (%)	4 (23.5%)
Hématocrite (%)	Manquant	1
	Moyenne ± ET	38.9 ± 6.5
	Médiane	39
	Q1 ; Q3	37 ; 43
	Min. ; Max.	23 ; 49
Bornes de normalité [35-47] %	Patients hors normes N (%)	4 (23.5%)
Numération plaquettaire (G/L)	Manquant	2
	Moyenne ± ET	213.8 ± 74.2
	Médiane	230
	Q1 ; Q3	152 ; 269
	Min. ; Max.	99 ; 321
Bornes de normalité [150-400] G/L	Patients hors normes N (%)	4 (25.0%)
LDH (U/L)	Manquant	0
	Moyenne ± ET	269.1 ± 231.7
	Médiane	192
	Q1 ; Q3	155 ; 248
	Min. ; Max.	136 ; 929
Bornes de normalité [240-480] U/L	Patients hors normes N (%)	15 (83.3%)
Schizocytes N (%)	Non	16 (88.9%)
	Oui	2 (11.1%)
Créatinine (μmol/l)	Manquant	0
	Moyenne ± ET	103.3 ± 91.2
	Médiane	81
	Q1 ; Q3	65 ; 91
	Min. ; Max.	32 ; 453
Bornes de normalité [40-120] μmol/L	Patients hors normes N (%)	4 (22.2%)

➤ Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période, 14 prescripteurs et 14 pharmaciens de 14 établissements de santé répartis sur l'ensemble du territoire français ont contribué à l'inclusion et à la collecte des données des patients dans l'AP (Tableau 4).

Tableau 4. Répartition des patients inclus dans l'AP par établissement de santé

Etablissement de santé <i>Région</i>	Département française	Nombre de patients N=18 (%)
<i>Hauts-de-France</i>		3 (16.7%)
CHU LILLES	59 - Nord	2 (11.1%)
CENTRE HOSPITALIER VALENCIENNES	59 - Nord	1 (5.6%)
<i>Grand Est</i>		3 (16.7%)
CHRU NANCY	54 - Meurthe-et-Moselle	2 (11.1%)
INSTITUT DE CANCEROLOGIE STRASBOURG	67 - Bas-Rhin	1 (5.6%)
<i>Nouvelle-Aquitaine</i>		3 (16.7%)
CHU BORDEAUX	33 - Gironde	2 (11.1%)
CENTRE HOSPITALIER PAU	64 - Pyrénées-Atlantiques	1 (5.6%)
<i>Auvergne-Rhône-Alpes</i>		2 (11.1%)
CHU GRENOBLE	38 - Isère	1 (5.6%)
CENTRE HOSPITALIER ANNECY	74 - Haute-Savoie	1 (5.6%)
<i>Centre-Val de Loire</i>		2 (11.1%)
CHRU TOURS	37 - Indre-et-Loire	2 (11.1%)
<i>Pays de la Loire</i>		2 (11.1%)
CENTRE HOSPITALIER CHOLET	49 - Maine-et-Loire	1 (5.6%)
CENTRE HOSPITALIER LE MANS	72 - Sarthe	1 (5.6%)
<i>Île-de-France</i>		1 (5.6%)
CENTRE HOSPITALIER MEAUX	77 - Seine-et-Marne	1 (5.6%)
<i>Provence-Alpes-Côte d'Azur</i>		1 (5.6%)
CENTRE HOSPITALIER GRASSE	06 - Alpes-Maritimes	1 (5.6%)
<i>Outre-Mer</i>		1 (5.6%)
CHU LA REUNION	97 - La réunion	1 (5.6%)

➤ Conclusions sur la population

Sur les 20 demandes d'accès au traitement reçues, 18 patients ont été inclus dans l'AP ADZYNMA. L'ensemble des demandes correspondaient à la mise en œuvre d'un traitement prophylactique visant à prévenir la survenue d'épisode de PTT. Les critères d'éligibilité prévus par le PUT-RD ont été respectés.

b. Conditions d'utilisation du médicament

La population des patients exposés est composée des 11 patients pour lesquels une fiche d'initiation de traitement a été complétée et des 3 patients en AC pour lesquels les informations sur l'initiation n'ont pas été renseignées mais disposant d'une fiche de suivi. Toutefois, les données présentées ci-dessous portent uniquement sur les 11 fiches d'initiation reçues.

Tous les patients ont reçu un traitement prophylactique au long cours. La posologie médiane d'ADZYNMA était de 40 UI/kg à l'instauration du traitement, avec 100% des patients pour lesquels la posologie était d'une administration toutes les 2 semaines (Tableau 5).

La moitié des patients ont reçu la première dose d'ADZYNMA entre 17 et 38 jours après leur inclusion dans l'AP : le délai médian entre la demande d'accès au traitement et la première dose était de 25 jours.

Tableau 5. Administration du traitement des patients exposés

Paramètres		N=11
Délai entre la demande d'accès au traitement et la première dose (jours)	Manquant	0
	Moyenne $\pm$ ET	29.1 $\pm$ 20.1
	Médiane	25
	Q1 ; Q3	17 ; 38
	Min. ; Max.	0 ; 70
Dosage (UI/kg) à la 1 ^{ère} administration	Manquant	2
	Moyenne $\pm$ ET	38.8 $\pm$ 8
	Médiane	40
	Q1 ; Q3	39 ; 42
	Min. ; Max.	18 ; 45

Aucune interruption de traitement n'a été observée sur les fiches de suivi de traitement. À la DLP, aucune fiche d'arrêt de traitement n'a été complétée.

D'après les données collectées, le médicament a été utilisé dans les conditions définies dans le cadre du PUT-RD et du RCP.

c. Données d'efficacité

Les données collectées à la DLP ne permettent pas d'analyser les données d'efficacité dans ce 1^{er} rapport de synthèse, parmi les 11 patients ayant des fiches d'initiation complétées, seulement 5 patients avaient des fiches de suivi à M2. Les données d'efficacité seront analysées lors des prochains rapports de synthèse.

d. Données de qualité de vie

Le PUT-RD prévoit qu'un questionnaire sur la qualité de vie soit rempli par tous les patients à l'initiation du traitement et à chaque visite de suivi. À la DLP, un nombre limité de questionnaires a été reçu après chaque visite et ne permet pas d'évaluer l'amélioration de la qualité de vie entre les visites. Parmi les 11 patients ayant des fiches d'initiation complétées, seulement 8 avaient des questionnaires de qualité de vie complétés à l'initiation, et 3 patients avaient des fiches de suivi à M2. Les données de qualité de vie seront analysées lors des prochains rapports de synthèse.

e. Données nationales de pharmacovigilance

- Sur la période considérée

Pendant la période couverte par ce rapport allant du 08/02/2024 au 08/09/2024, 3 cas de pharmacovigilance rapportant 1 effet indésirable [(EI) pour lequel la causalité du notificateur a été qualifiée de reliée] non grave d'insomnie et 4 événements indésirables non graves impliquant 3 patients ont été rapportés. L'EI est inattendu.

Aucun EI d'issue fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital ou ayant conduit à une modification du traitement/ interruption du traitement/ arrêt du traitement n'a été rapporté. De même aucune, situation particulière avec ou sans EI n'a été signalée.

Durant la période considérée aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié ou réévalué dans le cadre de l'AAC et aucune mesure réglementaire n'a été prise ou proposée pour des raisons de sécurité.

- En cumulé

S'agissant d'un premier rapport de synthèse pour Adzynma, les données cumulées correspondent aux données rapportées durant la période.

3- Conclusion

Ce 1^{er} rapport périodique de synthèse couvre la période du 08/02/2024, date d'octroi de l'autorisation d'AP au 08/09/2024 (DLP). Le 1^{er} patient a été inclus le 11/04/2024.

Au total, 14 centres hospitaliers ont inclus 18 patients répondant aux critères d'éligibilité tels que définis dans le PUT-RD, dont 4 patients issus de l'AC. L'initiation du traitement a effectivement été documentée chez 14 patients. Les données recueillies confirment que le médicament a été utilisé dans les conditions définies dans le PUT-RD.

Pour ce 1^{er} rapport de synthèse, le faible nombre de patients inclus et exposés ne permet pas de comparaison des caractéristiques des patients et de leur maladie avec les données des études cliniques. Toutefois, aucune divergence n'a été relevée dans les données recueillies dans le cadre de l'AP.

Compte tenu du faible nombre de fiches de suivi renseignées à la DLP du présent rapport, notamment en raison du recul limité depuis la mise en place de l'AP, les analyses des données d'efficacité et de qualité de vie n'ont pas été effectuées. Toutefois, la revue des données rapportées n'a pas révélé d'information affectant l'efficacité d'ADZYNMA.

Concernant la pharmacovigilance, aucun cas grave n'a été rapporté sur la période du rapport. Trois cas initiaux rapportant 1 effet indésirable non grave ont été déclarés. Aucun EI ayant conduit à une modification, interruption ou arrêt du traitement, ni aucun EI d'évolution fatale ou entraînant une mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

Les données de l'AP sont extraites du registre du CNR-MAT sur la base des fiches du PUT-RD. Parmi les fiches complétées, peu de données sont manquantes. À la DLP, 11 fiches d'initiation sur les 18 attendues étaient complètes. Des actions sont menées auprès des prescripteurs par le CNR-MAT pour inciter à la complétion des données.

En conclusion, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'AP et les données collectées étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu d'ADZYNMA. Le profil bénéfice-risque précédemment démontré d'ADZYNMA demeure inchangé et favorable pour le traitement enzymatique substitutif des patients âgés de 12 ans et plus atteints de PTTc dû à un déficit en ADAMTS13.