

Saint-Denis

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

CIS : 6 159 408 3

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

PYRUKYND 100 mg, comprimés pelliculés

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 12 mai 2026, complétée le 28 mai 2026, le 30 juin 2026, le 28 août 2026, le 8 septembre 2026, le 13 septembre 2026 et le 18 septembre 2026 ;

Nom du demandeur : Avanzanite Bioscience BV

Dénomination du médicament : PYRUKYND 100 mg, comprimés pelliculés

DCI/nom de code : Mitapivat

Indication thérapeutique revendiquée :

« Pyrukynd est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'anémie hémolytique associée à la drépanocytose. »

Avis de l'ANSM :

L'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « Pyrukynd 100 mg, comprimés pelliculés » dans l'indication thérapeutique :

« Pyrukynd est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'anémie hémolytique associée à la drépanocytose. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe.

Directeur Europe et Innovation

Pierre-Olivier 2026.09.18
FARENQ 15:16:41 +02'00'

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

APAC_AAP_FOR02 v01

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

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

Pyrukynd 100 mg, comprimés pelliculés dispose déjà d'une AMM dans l'indication : « Pyrukynd est indiqué chez les adultes dans le traitement de l'anémie associée à l'alpha- ou la bêta-thalassémie dépendante et non dépendante des transfusions. »

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

- Au plan de la qualité pharmaceutique et toxicologique/préclinique :

Le médicament disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan clinique :

Les données d'efficacité et de sécurité fournies dans le cadre de cette demande d'accès précoce proviennent de l'étude RISE-UP, essai de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle. Cette étude a comparé l'efficacité du mitapivat versus placebo, chez des patients âgés de 18 ans et plus atteints de drépanocytose en termes de réponse sur l'hémoglobine (Hb) et du taux annualisé de crise douloureuses.

Au total, 207 patients ont été randomisés en 2 :1, dont 138 patients dans le groupe mitapivat et 69 patients dans le groupe placebo.

L'étude comportait un double critère d'évaluation principal, comprenant le taux de réponse de Hb, défini par une augmentation $\geq 1,0$ g/dL de la concentration moyenne d'Hb entre les semaines 24 et 52 par rapport à la valeur initiale, ainsi que le taux annualisé de crise douloureuses, définie comme un épisode aigu de douleur nécessitant une intervention médicale, un syndrome thoracique aigu, un priapisme, une séquestration hépatique ou splénique. Les critères de jugement secondaires incluaient la variation moyenne de la concentration en Hb, la fréquence annualisée des hospitalisations pour crise douloureuse, la variation moyenne des scores PROMIS-Fatigue 13a ou encore la variation moyenne de la bilirubine indirecte.

Parmi les deux critères d'évaluation principaux, seul le taux de réponse de l'Hb a atteint la significativité statistique. Une augmentation moyenne de l'Hb $\geq 1,0$ g/dL entre les semaines 24 et 52 a été observée chez 40,6 % des participants (56/138) du groupe mitapivat, contre 2,9 % (2/69) dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 37,7 % en faveur du mitapivat (IC à 95 % : 28,6 ; 46,8 ; p bilatéral $< 0,0001$). La comparaison entre les deux bras a montré une différence statistiquement significative de 37,7 % en faveur du mitapivat par rapport au placebo (IC à 95 % : 28,6 ; 46,8 ; p bilatéral $< 0,0001$).

En revanche, bien qu'une tendance en faveur du mitapivat ait été observée pour le second critère d'évaluation principal, avec une réduction de 14 % du taux annualisé de crise douloureuses par rapport au placebo, cette différence n'a pas atteint la significativité statistique.

L'évaluation des critères secondaires a montré :

- Une différence statistiquement significative de 0,7 g/dL entre le mitapivat et le placebo pour la variation moyenne de la concentration d'Hb par rapport à la ligne de base

- Une amélioration statistiquement significative de la bilirubine indirecte, un des paramètres liés à l'hémolyse (différence entre les bras -16.91 umol/L, p-value < 0,0001). Les résultats sur le pourcentage de réticulocytes et la lactate déshydrogénase (LDH) montrent une évolution concordante en faveur d'un effet du traitement sur l'hémolyse, cependant cette tendance ne peut pas être confirmée statistiquement.
- Une variation moyenne ajustée du score PROMIS Fatigue 13a Short Form de -2,72 (IC à 95 % : -4,51 à -0,93) chez les patients traités par mitapivat, sans permettre de mettre en évidence une différence statistiquement significative par rapport au placebo.

Concernant les données de sécurité, le profil de sécurité du mitapivat dans la population de l'étude est globalement conforme au profil de sécurité connu de la molécule dans le cadre de son AMM.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquents (≥ 10 %) tous grades confondus chez les patients traités par mitapivat comprenaient l'arthralgie (29,7 %), les douleurs des extrémités (27,5 %), les céphalées (24,6 %), les lombalgies (21,7 %), la fatigue (17,4 %), le paludisme (16,7 %), les infections des voies respiratoires supérieures (14,5 %) et les nausées (13,8 %). Tous les EI, à l'exception des lombalgies, étaient plus fréquents dans le bras mitapivat que dans le bras placebo. Une différence notable de fréquence a été observée pour l'arthralgie (29,7 % vs 18,8 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (14,5 % vs 7,2 %).

L'incidence globale des EI de grade ≥ 3 dans le groupe mitapivat était inférieure à celle du groupe placebo (33.3% versus 40.6%).

Au total, l'étude est positive sur la seule démonstration d'une amélioration statistiquement significative du critère biologique de l'Hb. Toutefois, l'effet sur l'hémolyse repose uniquement sur la démonstration d'une diminution statistiquement significative de la bilirubine indirecte. En l'absence de significativité statistique pour les autres paramètres de l'hémolyse, notamment les réticulocytes et la LDH, ces résultats ne permettent pas de confirmer un effet du mitapivat sur l'hémolyse.

Aucun bénéfice statistiquement significatif n'a été démontré sur les crises douloureuses, qui constituaient l'un des deux critères principaux, ce qui limite la pertinence globale des données d'efficacité. Les améliorations observées concernant la fatigue, les taux d'hospitalisation et le recours aux transfusions reposent uniquement sur des analyses post hoc réalisées chez les patients répondeurs sur le critère de l'Hb, et constituent donc des éléments de soutien, non confirmatoires.

Conclusion :

Compte tenu de ce qui précède et en l'état des données disponibles, l'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « Pyrukynd » dans l'indication thérapeutique « Pyrukynd est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'anémie hémolytique associée à la drépanocytose. »