

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **ADYNOVI** (rurioctocog alfa pégol), facteur anti-hémophilique (facteur VIII)



**Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans l'hémophilie A en raison d'incertitudes sur les conséquences à long terme de l'accumulation de PEG dans les tissus et en l'absence de données démontrant qu'ADYNOVI apporte un bénéfice par rapport aux alternatives disponibles**

### L'essentiel

- ADYNOVI a l'AMM dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie A à partir de 12 ans.
- Il s'agit d'un facteur VIII (FVIII) à demi-vie prolongée par le biais de la conjugaison à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG)). Le FVIII à demi-vie prolongée déjà disponible est dépourvu de PEG.
- On ne peut exclure les potentiels risques à long terme liés à l'accumulation des molécules de PEG dans les tissus, en particulier dans les plexus choroïdes.

### Stratégie thérapeutique

- Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention de l'hémophilie A est substitutif et repose sur l'administration de concentrés de facteur VIII de coagulation. Ils peuvent être administrés :
  - en curatif (traitement « à la demande ») lors de la survenue d'un accident hémorragique non contrôlable par les moyens hémostatiques locaux ou ne relevant pas d'un traitement par l'acide tranexamique,
  - en prévention des saignements : en prophylaxie primaire chez les enfants hémophiles sévères avant l'âge de deux ans et avant la survenue de la deuxième hémarthrose, en prophylaxie secondaire (à long terme ou périodique) après la survenue de la deuxième hémarthrose, ou en cas de chirurgie ou d'actes invasifs (selon la sévérité et le risque hémorragique attendu).
- La prophylaxie au long cours est le traitement de référence chez l'enfant hémophile sévère. Il n'existe pas de consensus sur la place de la prophylaxie chez l'adulte.

#### **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

Considérant :

- la démonstration de son efficacité dans le traitement et la prévention des saignements en cas d'hémophilie A sévère dans des études non comparatives,
- l'absence de données démontrant qu'ADYNOVI apporte un bénéfice, notamment en termes d'efficacité ou de qualité de vie, par rapport aux alternatives disponibles,
- qu'aucun élément à ce jour ne permet d'exclure l'apparition d'effets cliniques délétères liés à une potentielle accumulation de PEG, notamment dans les plexus choroïdes, au terme de nombreuses années de traitement, dans un contexte où les alternatives disponibles ne présentent pas ce risque,
- les nombreuses alternatives thérapeutiques,

ADYNOVI n'a pas de place dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A.

### Données cliniques

- Deux études ouvertes non randomisées ont évalué ADYNOVI chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans atteints d'une hémophilie A sévère, tous préalablement traités par un autre facteur VIII et sans antécédent d'anticorps inhibiteur.

- Une étude a évalué ADYNOVI en prophylaxie à long terme et en traitement à la demande chez 137 adolescents et adultes âgés de 12 à 58 ans. Les patients ont été répartis dans deux groupes selon les modalités de leur traitement antérieur. Un groupe était traité à la demande (n=17), l'autre recevait une prophylaxie au long cours pendant au moins 50 jours d'exposition ou 6 mois. Le taux annualisé d'hémorragie (TAH) moyen chez les patients sous prophylaxie a été de 4,3 (3,4 ; 5,5). Sur la durée de l'étude, 37,5% (n=45/120) des patients sous prophylaxie n'ont pas présenté de saignement nécessitant un traitement par ADYNOVI.  
Au total 591 épisodes hémorragiques ont été traités par ce FVIII, avec un taux global de succès de 96%, similaire dans les deux groupes de traitement et chez les adultes et les adolescents. Une seule injection a suffi pour résoudre la majorité des saignements (85%).
- Dans l'étude réalisée spécifiquement en chirurgie, l'efficacité hémostatique a été évaluée au cours de 24 interventions chirurgicales (21 majeures et 3 mineures). L'efficacité a été jugée « excellente » pour l'ensemble des interventions.
- Le profil de tolérance issu des études est apparu comparable à celui des FVIII disponibles. Il n'a pas été rapporté de réactions allergiques durant ces études. Aucun patient n'a développé d'anticorps inhibiteur du FVIII mais des cas ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance. Les effets indésirables les plus fréquents avec ADYNOVI sont nausées, rash, diarrhée et céphalée.
- L'absence d'AMM chez les moins de 12 ans est liée au risque d'accumulation de PEG dans les tissus, en particulier dans les plexus choroïde, au terme de nombreuses années de traitement. Bien que ce risque soit particulièrement préoccupant pour les plus jeunes enfants, à un stade précoce de leur développement, on ne peut écarter tout risque pour l'enfant de plus de 12 ans (neurogénèse toujours en cours), ni même pour l'adulte. La mise en place d'une étude de sécurité post autorisation visant à documenter ce risque potentiel à long terme a été demandée au laboratoire. Cette étude devra également évaluer l'éventuel usage hors AMM chez les patients < 12 ans.
- Aucune de ces études n'a comparé ADYNOVI à un autre facteur VIII, notamment le FVIII à demi-vie prolongée déjà disponible ELOCTA. Au regard des données disponibles, il n'est donc pas démontré qu'ADYNOVI puisse apporter un bénéfice en termes de réduction des saignements, de fréquence d'injections en prophylaxie ou de qualité de vie par rapport aux autres FVIII.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de six mois.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ADYNOVI est insuffisant.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 10 avril 2019 (CT-16988) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »