

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

JIVI (damoctocog alfa pegol), 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 que JIVI apporte un bénéfice par rapport aux alternatives disponibles

L'essentiel

- ▶ JIVI 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 et préalablement traités.
- ▶ 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.
- ▶ Le risque de perte d'efficacité associée aux anticorps anti-PEG est un risque important identifié dans le plan de gestion des risques européen.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de 1^{ère} 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 l'efficacité de JIVI dans le traitement et la prévention des saignements en cas d'hémophilie A sévère dans une étude non comparative,
- l'absence de donnée démontrant que JIVI apporte un bénéfice, notamment en termes d'efficacité et 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,
- le risque potentiel de perte d'efficacité associée aux anticorps anti-PEG dans la population de l'AMM, figurant comme risque important identifié dans le PGR, compte tenu des cas observés uniquement chez les enfants de moins de 6 ans (population hors AMM),
- les nombreuses alternatives thérapeutiques,

JIVI n'a pas de place dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A à partir de 12 ans et préalablement traités.

Données cliniques

- Une étude de phase III ouverte non comparative partiellement randomisée a évalué JIVI en prophylaxie à long terme et en traitement à la demande chez 134 patients âgés de 12 à 65 ans atteints d'une hémophilie A sévère, tous préalablement traités par un autre facteur VIII et sans antécédent d'anticorps inhibiteur. A l'inclusion, les patients pouvaient choisir de recevoir une prophylaxie à long terme (n = 114) ou d'être traités à la demande (n = 20).
- Pour la prophylaxie au long cours, les patients ont été répartis dans trois groupes selon leur profil de saignement évalué au cours des 10 premières semaines de l'étude pendant laquelle une prophylaxie était administrée à posologie fixe. Les patients poursuivaient une prophylaxie pendant 26 semaines à la posologie de 30-40 UI/kg deux fois par semaine (n=11) si ≥ 2 saignements ou étaient randomisés en vue de recevoir 45-60 UI/kg tous les 5 jours (n=43) ou 60 UI/kg tous les 7 jours (n=43) si ≤ 1 saignement. Onze (25,6%) patients du groupe recevant une injection tous les 7 jours ont augmenté leur fréquence d'injections. Le taux annualisé d'hémorragie (TAH) médian sous prophylaxie a été 4,11 dans le groupe 2 injections/semaine, 1,93 dans le groupe une injection/5 jours et 3,85 dans le groupe une injection/7 jours. Les hémorragies spontanées ont représenté près de 85% des hémorragies observées dans le groupe une injection hebdomadaire, contre 50% dans les autres groupes. Près de 62% des patients ont rapporté au moins un saignement intercurrent (aucun épisode hémorragique chez 15,4% des patients du groupe 2 injections/semaine, 44,2% du groupe 1 injection/5 jours et 37,2% du groupe 1 injection/7 jours). Un total de 316 saignements intercurrents a été traité par JIVI, avec une efficacité hémostatique considérée comme excellente ou bonne dans 81,1% des cas (excellente : 33,9%, bonne : 47,2%), modérée dans 14,9% et faible dans 2,2% des cas.
- Dans le groupe traité à la demande (n=20), le TAH médian a été de 23,42 avec un total de 386 épisodes hémorragiques traités par JIVI dont 5,7% épisodes sévères et essentiellement des hémarthroses. L'efficacité hémostatique a été considérée comme excellente ou bonne dans 65,3% des cas (excellente : 21,0% et bonne 44,3%), modérée dans 29,3% et faible dans 4,1% des cas.
- L'efficacité de JIVI a par ailleurs été évaluée au cours de 20 interventions chirurgicales majeures (17 patients). Le contrôle hémostatique en cours de chirurgie a été jugé bon ou excellent dans tous les cas (excellent n=7 et bon n=10). L'efficacité hémostatique en période post-opératoire a été considérée comme modérée dans 3 cas, bonne dans 5 cas et excellente dans 8 cas (1 chirurgie non évaluée).
- Le profil de tolérance issu des études est apparu comparable à celui des FVIII disponibles, à l'exception du risque identifié de perte d'efficacité liée à une réponse immunitaire dirigée contre la molécule de PEG (anticorps neutralisants), s'accompagnant d'une réaction d'hypersensibilité chez certains patients. Dans la population de l'AMM, un cas de réponse immune dirigée contre le PEG avec apparition d'anticorps IgM anti-PEG spécifiques a été observé au cours de l'étude de phase III, sans être associé à une perte d'efficacité. Dans l'étude chez l'enfant de moins de 12 ans (hors AMM), dix des 44 enfants d'âge < 6 ans ont dû arrêter JIVI en raison d'une réponse immunitaire au PEG associée à une perte d'efficacité et/ou une réaction d'hypersensibilité au cours des quatre premiers jours d'exposition. Aucun cas d'inhibiteur de novo ou d'inhibiteur confirmé dirigés contre le facteur VIII n'a été observé au cours de cette étude. Les effets indésirables les plus fréquents avec JIVI sont nausées, rash, diarrhée et céphalée.
- Le risque potentiel lié à une accumulation de PEG sur le long terme, en particulier dans le plexus choroïde, a été ajouté comme risque potentiel identifié dans le PGR de JIVI comme pour les autres facteurs pégylés, ADYNOVI (rFVIII) et REFIXIA (rFIX). Ce risque avait motivé le refus d'AMM de ces deux derniers chez les patients de moins de 12 ans. S'agissant de JIVI, le laboratoire n'a pas déposé de demande d'AMM dans cette population. Néanmoins le rapport européen d'évaluation mentionne que ce risque ne peut être exclu avec ce nouveau FVIII pégylé. L'AMM de JIVI est soumise à l'obligation de mettre en place une étude observationnelle afin de documenter ce risque (résultats attendus pour 2028).
- Aucune étude n'a comparé JIVI à un autre facteur VIII, notamment le FVIII à demi-vie prolongée déjà disponible ELOCTA. Au regard des données disponibles, il n'est pas démontré que JIVI puisse apporter un bénéfice par rapport aux autres FVIII en termes d'efficacité, de fréquence d'injections en prophylaxie ou de qualité de vie.

Conditions particulières de prescription

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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par JIVI 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 5 juin 2019 (CT-17559)
disponible sur 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.