

Décision n°2023.0203/DC/SEM du 25 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité HEMGENIX

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 25 mai 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité HEMGENIX ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire CSL BEHRING SA pour la spécialité HEMGENIX, reçue le 6 février 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 16 février 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 22, 24 février et 2 mars 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 2 mars 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 24 mai 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament HEMGENIX, dans l'indication « traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX » ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire CSL BEHRING SA a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Les données ORPHANET indiquent une prévalence estimée à 1-9 cas pour 100 000 personnes. Et selon les données du réseau FranceCoag, 413 patients atteints d'une hémophilie B sévère et 418 patients atteints d'une hémophilie B modérée (parmi lesquels 562 patients sont âgés de plus de 18 ans) étaient suivis en France en novembre 2022. En l'absence de traitement ou en cas de traitement sous-optimal, la survenue répétée d'hémarthroses au niveau d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant.
- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où l'on dispose de concentrés de facteur IX (dérivés plasmatiques ou recombinants), en particulier de deux concentrés recombinants de facteur IX à demi-vie prolongée : ALPROLIX (eftrenonacog alfa) et IDELVION (albutrepenonacog alpha) permettant d'assurer une prophylaxie au long cours efficace. La mise à disposition depuis quelques années de ces concentrés de facteur IX à durée de vie prolongée a permis d'alléger de manière significative les contraintes thérapeutiques de la prophylaxie en permettant un espacement des injections (hebdomadaires, tous les 10 jours voire tous les 15 jours) avec un profil de tolérance désormais bien établi.

- Ce médicament est présumé innovant. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de l'hémophilie B avec un effet cliniquement pertinent apportant un changement substantiel aux patients, en particulier en termes de parcours de soins. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il comble un besoin médical actuellement partiellement couvert par les concentrés de FIX.
- Dans la mesure où l'hémophilie B est une maladie grave, rare et invalidante mais qu'il existe des traitements appropriés, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 25 mai 2023.

Pour le collège
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

etranacogene dezaparvovec

HEMGENIX 1 x 10¹³
copies de génome/mL,

Solution à diluer pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 24 mai 2023

→ Hémophilie B

→ Adulte

Synthèse

Avis **défavorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- les données ORPHANET indiquent une prévalence estimée à 1-9 cas pour 100 000 personnes¹ et selon les données du réseau FranceCoag, 413 patients atteints d'une hémophilie B sévère et 418 patients atteints d'une hémophilie B modérée (parmi lesquels 562 patients sont âgés de plus de 18 ans) étaient suivis en France en novembre 2022;
- en l'absence de traitement ou en cas de traitement sous-optimal : la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant, par ailleurs, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme ou chirurgie, quelle que soit la sévérité de l'hémophilie

La prise en charge actuelle repose sur la prévention des épisodes hémorragiques et de leurs complications.

Ainsi, il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où l'on dispose de concentrés de facteur IX (dérivés plasmatiques ou recombinants), en particulier de deux concentrés recombinants de facteur IX à demi-vie prolongée ALPROLIX (eftrenonacog alfa) et

¹ Orphanet, « Hémophilie B » [consulté le 02/05/2023]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=13896&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilie-B&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Hemophilie-B&title=H%E9mophilie%20B&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=13896&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilie-B&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Hemophilie-B&title=H%E9mophilie%20B&search=Disease_Search_Simple)

IDELVION (albutrepenonacog alpha) permettant d'assurer une prophylaxie au long cours efficace.

La mise à disposition depuis quelques années de ces concentrés de facteur IX à durée de vie prolongée a permis d'alléger de manière significative les contraintes thérapeutiques de la prophylaxie en permettant un espacement des injections (hebdomadaires, tous les 10 jours voire tous les 15 jours) avec un profil de tolérance désormais bien établi.

Dans la mesure où l'hémophilie B est une maladie grave, rare et invalidante mais qu'il existe des traitements appropriés, **la mise en œuvre du traitement peut être différée.**

HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de l'hémophilie B avec un effet cliniquement pertinent apportant un changement substantiel aux patients, en particulier en matière de parcours de soins,
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, bien qu'il existe des incertitudes sur le profil de tolérance (notamment le risque potentiel de carcinome hépatocellulaire) et sur le maintien de l'efficacité à long terme,
- et il comble un besoin médical actuellement partiellement couvert par les concentrés de FIX.

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	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude de phase IIb (CT-AMT-061-01)	9
3.2.2 Etude pivotale de phase III (CT-AMT-061-02 ou HOPE-B)	11
3.2.3 Données de comparaisons indirectes	20
3.3 Profil de tolérance	20
3.3.1 Données issues de l'étude pivotale de phase III (HOPE-B)	20
3.3.2 Autres données de tolérance	21
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	23
3.5 Programme d'études	23
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	27
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	27
5.2 Absence de traitement approprié	28
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	28
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	28
5.5 Recommandations	29

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée*	etranacogene dezaparvovec (code ATC en cours d'attribution) HEMGENIX 1 x 10 ¹³ copies de génome/mL, solution à diluer pour perfusion – Flacon (verre) – 10 ml - Le nombre total de flacons dans chaque boîte, correspondant à la dose nécessaire pour le patient en fonction de son poids corporel (2 x 10 ¹³ gc/kg) est indiqué sur l'emballage (CIP : 34009 550 942 6 5)
Laboratoire	CSL Behring
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX. »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20/02/2023 AMM conditionnelle avec obligations imposées par l'EMA : – soumission des résultats finaux (5 ans de suivi) de l'étude CT-AMT-061-01 attendue en juin 2024 (SOB-1) afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme d'etranacogene dezaparvovec, – soumission des résultats finaux (5 ans de suivi) de l'étude pivot CT-AMT-061-02 (Hope-B) attendue en octobre 2025 (SOB-2) afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme d'etranacogene dezaparvovec, – soumission du rapport de l'analyse intermédiaire de suivi d'un an des 50 premiers patients recrutés et inclus dans l'étude CSL222_4001 attendue en décembre 2026 (SOB-3), afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme d'etranacogene dezaparvovec quel que soit le titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non PGR
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Statuts particuliers Médicament orphelin (désignation le 21/03/2018) Médicament de thérapie innovante (MTI)
Posologie dans l'indication évaluée	« Une dose unique de 2 x 10 ¹³ cg/kg de poids corporel correspondant à 2 mL/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (voir rubrique 4.2 et rubrique 6.6 du RCP). Hemgenix ne peut être administré qu'une seule fois. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit de la première thérapie génique indiquée dans la prise en charge de l'hémophilie B qui exprime le facteur IX de coagulation humain.

Mécanisme d'action	Etranacogene dezaparvovec est un produit de thérapie génique conçu pour introduire une copie de la séquence d'ADN codant pour le facteur IX humain dans les hépatocytes pour traiter la cause première de l'hémophilie B. Etranacogene dezaparvovec est composé d'une séquence d'ADN à codons optimisés codant pour le variant gain de fonction Padua du facteur IX humain (hFIXco-Padua), sous le contrôle du promoteur spécifique du foie LP1, encapsulée dans un vecteur viral adéno-associé de sérotype 5 (AAV5) recombinant non réplcatif (voir rubrique 2.1 du RCP). Après une perfusion intraveineuse unique, etranacogene dezaparvovec cible préférentiellement les cellules hépatiques, où l'ADN du vecteur demeure presque exclusivement sous forme épisomale. Après la transduction, etranacogene dezaparvovec induit une expression à long terme et spécifique au foie de la protéine FIX-Padua. Par conséquent, etranacogene dezaparvovec améliore de façon partielle ou complète le déficit quant à l'activité procoagulante du facteur IX circulant chez les patients atteints d'hémophilie B.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : aucune prise en charge actuelle (demandes en cours). – Pour les Etats-Unis : HEMGENIX dispose d'une AMM obtenue le 22 novembre 2022 dans une indication non superposable : <i>"HEMGENIX is approved for the treatment of adults with hemophilia B who currently use factor IX prophylaxis therapy or have current or historical life-threatening hemorrhage or have repeated, serious spontaneous bleeding episodes"</i>.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 24 mai 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contribution écrite – Association France Hémophilie (AFH)) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée²

Description de la maladie

L'hémophilie B est une maladie génétique, transmise selon un mode récessif, liée au chromosome X et due à des mutations du gène F9 codant pour le facteur de coagulation IX ; elle est caractérisée par un déficit en facteur IX de coagulation entraînant des hémorragies spontanées ou prolongées. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un allongement du temps de coagulation et confirmé par le dosage du facteur IX (FIX).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La sévérité clinique de l'hémophilie congénitale dépend du taux plasmatique en facteur déficitaire : sévère (<1 UI/dL), modérée (1-5 UI/dL) ou mineure (6-40 UI/dL). Selon les données du réseau FranceCoag3, 7 153 patients hémophiles A et 1 701 patients hémophiles B étaient répertoriés en France

² PND 2019- Hémophilie. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf

³ Réseau FranceCoag – Statistiques nationales hémophilie A et hémophilie B au 11/10/2022.

au 11 octobre 2022. Environ 30% des hémophiles A et 23 % des hémophiles B présentent une forme sévère d'hémophilie.

Les manifestations hémorragiques caractéristiques de l'hémophilie sont les hémarthroses (70 à 80 %) et les hématomes (10 à 20 %), mais les patients hémophiles (PH) peuvent également avoir des saignements cutanéomuqueux, digestifs (5 à 10 %) et intracrâniens (< 5 %). La gravité de ces manifestations dépend de leur localisation, du risque vital encouru et du risque de complications fonctionnelles secondaires. Peu ou insuffisamment traitée, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme ou chirurgie.

Les manifestations hémorragiques sont identiques qu'il s'agisse d'une hémophilie A ou B. Le risque hémorragique et notamment de survenue de manifestations spontanées, est inversement corrélé au taux de facteur en circulation. Les premières manifestations hémorragiques surviennent principalement lorsque l'enfant commence à se mobiliser. Jusqu'à présent, l'existence d'un inhibiteur, qui n'influence pas la fréquence des saignements, représente un facteur péjoratif dans la prise en charge des épisodes hémorragiques.

L'évolution de l'hémophilie sévère non traitée est mortelle dans l'enfance ou l'adolescence. Peu ou insuffisamment traitée, la répétition des hémarthroses et des hématomes aboutit à un handicap moteur très invalidant associant raideurs, déformations articulaires et paralysies. L'évolution est d'autant plus favorable que le patient reçoit une thérapie substitutive précoce et bien adaptée à sa situation clinique. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme (notamment crânien ou abdominal) ou chirurgie, si des mesures appropriées ne sont pas mises en œuvre pour contrôler le saignement.

Épidémiologie

L'hémophilie B survient quasi exclusivement chez les garçons et est transmise par les femmes dites conductrices. La prévalence est estimée à environ 1/30 000 chez les hommes, davantage touchés par la maladie que les femmes. Cependant, une forme symptomatique d'hémophilie B dont le tableau clinique est généralement plus léger, a également été décrite chez les femmes porteuses de la mutation.⁴ Selon les données du réseau FranceCoag, 413 patients atteints d'une hémophilie B sévère et 418 patients atteints d'une hémophilie B modérée (parmi lesquels 562 patients sont âgés de plus de 18 ans) étaient suivis en France en novembre 2022.

2.2 Prise en charge actuelle

Concernant la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie B, l'objectif est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme, et plus particulièrement l'arthropathie hémophilique. **Le traitement est substitutif par administration intraveineuse de concentrés de facteur IX (dérivés plasmatiques ou recombinants).** Il peut être administré à la suite d'un accident hémorragique (traitement « à la demande ») ou en prévention des saignements de façon continue (prophylaxie), de façon intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale.

⁴ Orphanet (Mars 2022). Disponible en ligne : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=98879#:~:text=Maladie%20h%C3%A9matologique%20rare%20caract%C3%A9ris%C3%A9e%20par,un%20d%C3%A9ficit%20en%20facteur%20IX.

Deux types de FIX sont actuellement disponibles : ceux d'origine plasmatique (pdF-IX), premiers à avoir été mis sur le marché, et ceux obtenus par génie génétique, les F-IX recombinants (rF-IX), développés afin de réduire les risques de transmission d'agents pathogènes et de pallier une éventuelle pénurie de concentrés plasmatiques. En présence d'inhibiteurs anti-FIX, complication plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères, ces concentrés de FIX deviennent généralement inefficaces (fonction du taux d'inhibiteurs). La prise en charge de ces patients s'articule alors autour de 2 axes : un protocole d'Induction de Tolérance Immune avec des injections fréquentes de fortes doses de FIX en vue de restaurer d'un traitement efficace par des concentrés de FIX et le traitement ou la prophylaxie des saignements par les agents « *by-passants* ».

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
Facteurs IX recombinants					
BENEFIX (nonacog alfa) Pfizer	Non	Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX). Indiqué chez les patients dans toutes les tranches d'âge.	18/07/2007 06/03/2013 17/05/2017 (Complément de gamme)	Important	-
RIXUBIS (nonacog gamma) Baxter Innovations			16/09/2015 (Inscription)	Important	ASMR V dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B.
ALPROLIX (eftrenonacog alfa) Swedish Orphan Biovitrum			05/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport aux autres facteurs IX disponibles (plasmatiques et recombinants).
IDELVION (albutrepenonacog alfa) CSL Behring			05/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport aux autres facteurs IX disponibles (plasmatiques et recombinants).
			18/11/2020 (Complément de gamme)	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites.
Facteurs IX d'origine plasmatique					
BETAFACT LFB Biomedicaments	Non	Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).	24/06/2009 (Inscription complément de gamme)	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de facteur IX de coagulation humain.
			07/05/2003 (Inscription)	Important	ASMR V
OCTAFIX Octapharma			03/09/2008 (Extension d'indication <6 ans)		ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de facteur IX de coagulation humain dont l'utilisation est autorisée chez l'enfant de moins de 6 ans.

Ces spécialités sont toutes prises en charge.

Bien que disposant d'une AMM dans « le traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie B à partir de 12 ans (déficit congénital en facteur IX) », REFIXIA (nonacog bêta pégol) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant⁵ pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les concentrés de FIX (plasmatiques et recombinants). Il persiste un besoin médical partiellement couvert à disposer d'alternatives au moins aussi efficaces et bien tolérées qui permettraient de réduire les contraintes liées à la lourdeur thérapeutique d'une prophylaxie au long cours, en particulier chez l'enfant.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) administré sous la forme d'une perfusion intraveineuse unique à la dose de 2×10^{13} cg/kg repose essentiellement sur **deux études prospectives, en ouvert, mono-bras**, ayant inclus des **patients adultes** de sexe masculin atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère (**activité du facteur IX $\leq 2\%$**) :

- **une étude de phase IIb** (CT-AMT-061-01) ayant inclus seulement 3 patients avec des résultats à 3 ans post-traitement. L'objectif principal était de confirmer qu'une dose unique d'etranacogene dezaparvovec (AMT-061) entraîne un taux d'activité en FIX $\geq 5\%$ après 6 semaines de suivi.
- **une étude pivot de phase III de non-infériorité** (CT-AMT-061-02) ayant inclus 54 patients avec des résultats à 24 mois post-traitement. L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité d'etranacogene dezaparvovec (AMT-061) sur 52 semaines suivant la période de stabilisation d'expression du FIX (du 7^{ème} au 18^{ème} mois après l'administration) par rapport à la prophylaxie par FIX exogène reçue sur les 6 mois précédant l'administration.

Le laboratoire a également présenté **des comparaisons indirectes**, non publiées, de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) *versus* les concentrés de FIX recombinants IDELVION (albutrepenonacog alpha) et ALPROLIX (eftrenonacog alfa).

Une étude de phase I/II (étude AMT-060-01) visant à évaluer la durabilité de la réponse (suivi de 5 ans) du prédécesseur de l'etranacogene dezaparvovec (AMT-060) a également été fournie par le laboratoire. Celle-ci n'a pas été retenue en raison des modifications apportées à l'AMT-060 afin de l'optimiser et d'exprimer le variant gain de fonction Padua du facteur IX humain (hFIX-Padua) ce qui impacte l'efficacité du traitement (forme finale appelée AMT-061).

⁵ REFIXIA. Avis de la Commission de la Transparence du 31 janvier 2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16400_REFIXIA_PIC_INS_Avis3_CT16400.pdf

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude de phase IIb (CT-AMT-061-01)^{6,7}

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIb (CT-AMT-061-01), non comparative, mono-bras, multicentrique (uniquement aux Etats-Unis), en ouvert, dont l'objectif était de confirmer qu'une dose unique d'AMT-061 à 2×10^{13} cg/kg entraîne un taux d'activité en FIX $\geq 5\%$ après 6 semaines de suivi, suite à l'optimisation du gène pour utiliser le variant FIX-Padua.

Population incluse

Les patients adultes inclus (âgés de 18 ans et plus) devaient :

- être atteints d'hémophilie B congénitale définie par l'un des critères suivants :
- **Hémophilie sévère (<1%), traitée par FIX en prophylaxie ou à la demande,**
- **Hémophilie modérément sévère (1-2%) avec un phénotype hémorragique sévère défini par l'un des critères suivants :**
- Patient traité par prophylaxie de FIX pour des antécédents de saignements,
- Patients recevant un traitement à la demande par FIX avec des antécédents de saignements fréquents (≥ 4 épisodes de saignements au cours des 12 derniers mois) ou une arthropathie hémophilique chronique sur au moins une articulation (douleur, destruction articulaire, perte d'amplitude du mouvement)
- Avoir été exposés au traitement par FIX au moins 20 jours.

Les critères de non-inclusion incluaient :

- antécédents ou présence d'inhibiteurs de FIX,
- infection par le virus de l'hépatite B ou C,
- taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine totale, de phosphatase alcaline et de créatinine > 2 fois la limite supérieure à la normale (LSN).

Schéma de l'étude

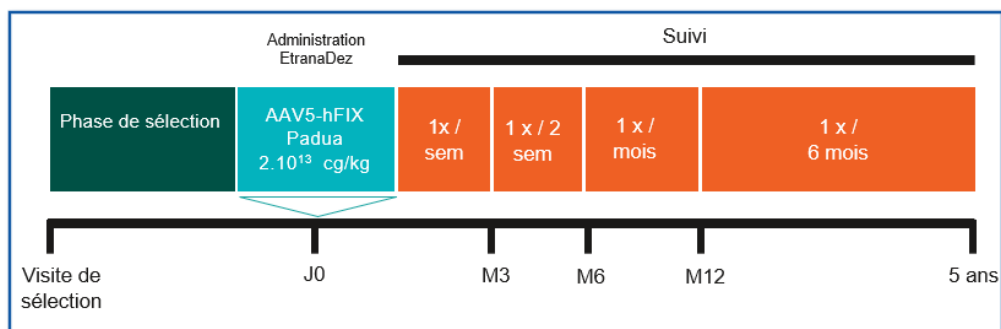
L'étude comportait trois phases :

- une période de sélection avant laquelle les patients recevaient une dose unique de traitement par voie IV ;
- une période de suivi post-traitement de 12 mois ;
- une période additionnelle de suivi au long cours de 5 ans.

⁶ Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore S, Leebeek FW et al. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. Blood Adv. 2019 Nov 12;3(21):3241-3247.

⁷ Von Drygalski A, Gomez E, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore SS et al. Stable and durable factor IX levels in hemophilia B patients over 3 years post etranacogene dezaparvovec gene therapy. Blood Adv. 2022 Dec 9;bloodadvances.2022008886.

Figure 1. Schéma de l'étude CT-AMT-061-01



Traitements reçus

Tous les patients ont reçu une perfusion IV unique de $2E13$ cg/kg (posologie de l'AMM) de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec).

Après l'injection, les patients pouvaient continuer à recevoir un traitement par facteur IX exogène :

- à la demande,
- en prophylaxie continue si le taux d'activité de FIX était $< 5\%$.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été le **taux d'activité du FIX endogène 6 semaines après l'administration d'AMT-061**.

Les critères de jugement secondaires ont été hiérarchisés et comprenaient :

- Taux d'activité du FIX endogène 52 semaines après l'administration d'AMT-061,
- Absence de recours à une prophylaxie par FIX exogène pendant les 52 semaines suivant l'administration d'AMT-061,
- Taux de saignements annualisé (TSA) sur les 52 semaines post-traitement.

En termes statistiques, aucun calcul de la taille de l'échantillon n'a été réalisé, aucune analyse statistique n'a été effectuée et aucune population d'analyse n'a été définie. Pour cette étude visant à soutenir l'optimisation du gène avec l'utilisation du variant FIX Padua, il a été considéré que 3 patients permettaient de fournir une estimation fiable des taux d'activité du FIX et du profil de tolérance d'AMT-061 sur un suivi de 6 semaines après l'administration. **Les données sont donc uniquement descriptives.**

Principaux résultats

Au total, seuls trois patients ont été sélectionnés et ont reçu le traitement. Les trois patients ont terminé la période de suivi de 3 ans et étaient encore dans la période de suivi à long terme à la date de l'analyse.

Ces trois patients étaient âgés de 43 à 50 ans, tous avaient reçu une prophylaxie long-terme par FIX à demi-vie prolongée dans l'année précédente et tous avaient des anticorps anti-AAV5 préexistants (titres 1:19,5 à 1:33,0).

Analyse principale

Concernant le critère de jugement principal, **le taux d'activité du FIX moyen à 6 semaines de l'administration était de $30,6\%$ ($\pm 6,97\%$)**. Les taux d'activité individuels étaient de $23,9\%$, $30,0\%$ et $37,8\%$.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, après 52 semaines de suivi :

- le taux de FIX moyen était de 40,8 % ($\pm$ 9,45%). Les taux d'activité individuels étaient de 31,3%, 40,8% et 50,2%.

Données de suivi à long terme

A 3 ans de l'administration d'AMT-061 :

- le taux d'activité moyen du FIX (valeur disponible pour 2 des 3 patients) était de 36,9% (taux individuels de 32,3% et 41,5%). On note qu'à 2,5 ans (30 mois) de l'administration, le taux d'activité moyen du FIX était de 50,0% $\pm$ 11,40% (taux individuels compris entre 37,1% et 58,6%).
- **Parmi les 3 patients, 2 patients n'ont pas réintroduit de prophylaxie continue par FIX exogène.**
- le TSA (tous saignements) était de 0,22, avec deux patients qui n'ont présenté aucun saignement sur cette période et un patient qui a présenté 2 saignements musculaires traités par FIX exogènes (un saignement spontané léger à 48 semaines et un saignement traumatique). Le TSA pour les épisodes de saignement spontanés et traumatiques pour la période post-prophylaxie continue étaient tous deux de 0,11. Il n'y a eu aucun épisode hémorragique entre 2,5 et 3 ans de suivi (les deux épisodes de saignement se sont produits dans les 18 premiers mois suivant l'administration d'AMT-061).

3.2.2 Etude pivotale de phase III (CT-AMT-061-02 ou HOPE-B)⁸

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une **étude de phase III, multicentrique, mono-bras, en ouvert dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité d'AMT-061** à la dose de 2×10^{13} copies du génome/kg sur 52 semaines suivant la période de stabilisation d'expression du FIX (du 6^{ème} au 18^{ème} mois après l'administration d'AMT-061), **par rapport à la prophylaxie par FIX reçue durant les 6 mois précédant l'administration d'AMT-061.**

Population

Les patients adultes inclus (âgés de 18 ans et plus) devaient :

- être atteints d'hémophilie B congénitale sévère ou modérément sévère ($\text{FIX} \leq 2\%$),
- **être sous prophylaxie continue par FIX (définie comme l'intention de traiter avec une fréquence de perfusion définie a priori (par exemple deux fois par semaine, une fois toutes les deux semaines, ...), telle que documentée dans les dossiers médicaux),**
- avoir une exposition antérieure au FIX > 150 jours.
- **avoir suivi une prophylaxie stable pendant au moins 2 mois avant la sélection.**

Les critères de non-inclusion incluaient :

- antécédents ou présence d'inhibiteurs de FIX,
- Séropositivité au VIH non contrôlée par un traitement antiviral ($\text{CD4}^+ \leq 200/\mu\text{L}$ ou charge virale > 200 copies/mL)
- Infection par le virus de l'hépatite B ou C avec les critères suivants lors de la sélection :
- Traitement antiviral en cours et/ou

⁸ Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W et al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. N Engl J Med. 2023 Feb 23;388(8):706-71836 (résultats à 18 mois)

- Biologie positive pour l'un des éléments suivants :
- Antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs) excepté si l'investigateur juge cela lié à une vaccination antérieure contre l'hépatite B
- ADN du virus de l'hépatite B
- ARN du virus de l'hépatite C
- taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine totale, de phosphatase alcaline et de créatinine > 2 fois la LSN.
- Infection grave connue ou toute autre situation médicale importante concomitante et non contrôlée
- État de santé connu qui pourrait avoir un impact significatif sur la transduction attendue du vecteur et/ou l'expression et l'activité de la protéine (coagulation intravasculaire disséminée, fibrinolyse accélérée et fibrose hépatique profonde)

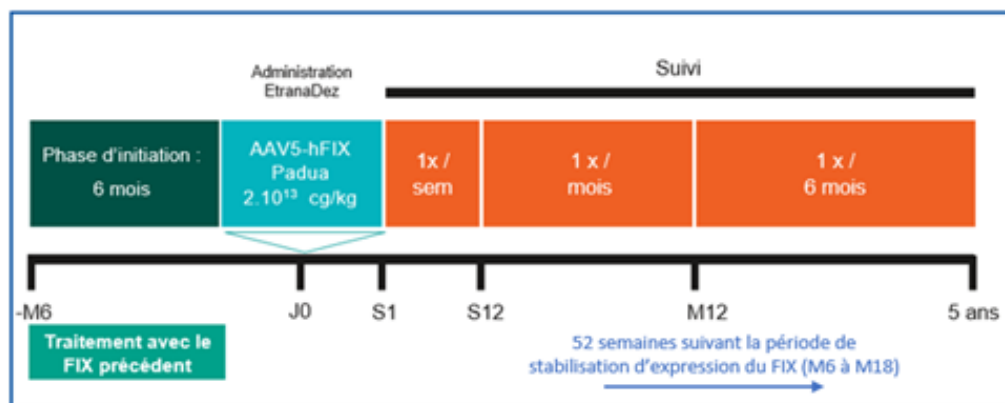
Schéma de l'étude

L'étude comportait quatre phases :

- une période de sélection de 4 semaines ;
- une période d'initiation de 6 mois minimum avant l'injection d'AMT-061 (période *lead-in*) : durant cette phase les patients renseignaient leur utilisation de FIX exogène et leurs épisodes de saignement dans un journal électronique dédié ;
- une période de suivi post-traitement de 52 semaines (**incluant la période de stabilisation d'expression du FIX sur les 26 premières semaines**), avec recueil des données par le patient dans un journal électronique dédié ;
- une période additionnelle de suivi au long cours de 4 ans, avec recueil de données par les patients dans un journal papier (de l'année 2 à 5).

On note qu'une période de *washout* de la prophylaxie par FIX avant la période de *lead-in* était prévue au protocole ; celle-ci était d'une durée de 3 jours pour les prophylaxies de FIX à action régulière et de 10 jours pour les FIX à demi-vie prolongée.

Figure 2. Schéma de l'étude CT-AMT-061-02



Traitements reçus

Tous les patients ont reçu une perfusion unique de $2 \cdot 10^{13}$ cg/kg d'AMT-061.

Après l'administration, les patients pouvaient poursuivre un traitement substitutif par facteur IX exogène:

- Poursuite de leur prophylaxie au cours des premières semaines suivant l'administration afin d'avoir une couverture suffisante en FIX au cours des premiers jours.

- Lors des visites de suivi post-traitement, si le taux d'activité de FIX était $\geq 5\%$, la prophylaxie continue par FIX exogène était interrompue et la prise en charge ultérieure était adaptée à l'appréciation de l'investigateur et selon la préférence du patient. La poursuite ou la ré-introduction d'une prophylaxie par FIX pouvait être envisagée si le taux d'activité de FIX était compris entre 2 et 5% (sur au moins 2 mesures consécutives, à l'appréciation de l'investigateur et selon la préférence du patient). Si le taux d'activité du FIX était $< 2\%$, une prophylaxie continue par FIX exogènes devait être continuée ou reprise.

Un traitement par FIX à la demande et/ou intermittent pouvait être administré après le traitement par l'AMT-061, si cela était nécessaire.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la **variation du taux de saignement annualisé (TSA)** évalué dans une **analyse de non-infériorité** comparant le taux moyen entre les mois 6 à 18 après l'administration de AMT-061 avec le taux moyen pendant la phase d'initiation (période *lead-in*). **La non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% était inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 1,8.** L'évaluation de ce critère portait sur la population FAS.

Les critères de jugement secondaires ont été **hiérarchisés** et testés pour la supériorité à un risque alpha unilatéral de 0,025 :

- Activité du FIX à 6, 12 et 18 mois post-administration d'AMT-061,
- Consommation annualisée en traitement substitutif par FIX, à l'exception des FIX administrés en cas de procédures invasives,
- Ratio du taux d'injections annualisé en traitement substitutif par FIX, à l'exception des FIX administrés en cas de procédures invasives,
- Pourcentage de patients ayant une activité minimale de FIX $< 12\%$,
- Supériorité testée pour le critère principal,
- Pourcentage d'hémorragies spontanées,
- Pourcentage d'hémorragies articulaires,
- Questionnaire patient sur l'activité physique (iPAQ) au cours des 12 mois suivant l'administration d'AMT-061 par rapport à la phase d'initiation,
- Questionnaire de qualité de vie EQ-5D-5L – échelle visuelle analogique au cours des 12 mois suivant l'administration d'AMT-061 par rapport à la phase d'initiation.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement dont la qualité de vie sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population d'analyse

- **Population « Full Analysis Set » (FAS)** ayant inclus 54 patients recevant le traitement par AMT-061,
- **Population « Per Protocole » (PP)**, sous-groupe de patients de la population FAS, sans déviation majeure au protocole, comprenant 53/54 patients (98,1%) ayant respecté une utilisation stable et adéquate de la prophylaxie durant la période d'initiation et ayant effectué au moins 26 semaines d'évaluation. Le patient n'ayant reçu qu'une dose partielle d'AMT-061 n'a pas été inclus dans la population PP. La population PP a été utilisée pour les analyses de sensibilité.

– Principaux amendements au protocole

Le protocole initial a été amendé 6 fois avant la date de l'analyse principale. Parmi les principales modifications apportées on note deux amendements antérieurs à la date de *cut-off* de l'analyse à 18 mois (31 août 2021) :

- **L'amendement 4 (15 octobre 2020)** : modifications de l'objectif principal et des critères d'évaluation pour retenir l'activité du FIX après 52 semaines de traitement par AMT-061 et l'évaluation de la non-infériorité d'AMT-061 au cours du suivi post-traitement par rapport à la prophylaxie continue du FIX pendant la phase d'initiation, qui étaient auparavant des objectifs secondaires.
- **L'amendement 6 (28 juin 2021)** :
 - Les objectifs et les critères d'évaluation de l'étude ont été mis à jour sur la base des recommandations de la FDA pour se centrer sur le TSA, 52 semaines après l'établissement d'une exposition stable au FIX (mois 6 à 18 après le traitement).
 - Les objectifs et critères principaux précédents relatifs au taux de FIX à 6 mois et à 12 mois ont été déplacés pour devenir des critères d'évaluation secondaires (hiérarchisés) de l'efficacité et l'activité endogène du FIX à 18 mois post-administration a été ajoutée en tant que troisième critère d'efficacité secondaire (modification du critère de jugement principal devenu le TSA à la place du taux de facteur IX).

Population de l'étude

→ Effectifs

Au total, 75 patients ont été sélectionnés et **67 sont entrés dans la période d'initiation de 6 mois** où ils ont bénéficié d'une prophylaxie de routine par facteur IX (période *lead-in*).

Parmi eux, **54 patients ont reçu une dose de l'AMT-061** (dont 1 patient ayant reçu une dose partielle de seulement 10% en raison d'une réaction à la perfusion pendant l'administration du produit) et **13 patients (19,4 %) ont arrêté cette période d'initiation sans recevoir le traitement** en raison :

- d'une comorbidité pouvant avoir un impact significatif sur la transduction prévue du vecteur et/ou l'expression et l'activité de la protéine (exemple : fibrose hépatique avancée) (n = 5),
- d'une infection grave connue ou d'une autre comorbidité concomitante et non contrôlée, évaluée par l'investigateur comme interférant avec le respect des procédures du protocole ou avec le degré de tolérance du médicament (n = 2),
- d'une infection à l'hépatite B ou C avec les critères suivants présents lors de la sélection : 1) Traitement antiviral en cours 2) Positif à l'antigène de l'hépatite B ou à l'ADN du VHB ou à l'ARN du VHC (n=1),
- du retrait pour cause de pandémie de la COVID-19 ou retrait du consentement (n = 5).

Un patient, âgé de 75 ans lors de la sélection, est décédé d'un choc cardiogénique au 15^{ème} mois après traitement, événement confirmé comme n'étant pas lié au traitement. **Ainsi, 53 sur 54 patients ont complété les 18 mois de suivi après l'administration de l'AMT-061.** Par ailleurs, un patient a retiré son consentement après 24 mois de suivi. Ainsi, **52 patients ont terminé les 24 mois de suivi après l'administration d'AMT-061.**

La majorité des déviations du protocole étaient liées au calendrier des visites de l'étude, au remplissage des questionnaires, à l'absence ou à l'exécution incorrecte des tests de laboratoire.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion, population FAS (n = 54)

Tous les patients inclus étaient de sexe masculin, **81,5% (n=44) étaient atteints d'hémophilie B sévère et 18,5% (n=10) étaient atteints d'hémophilie modérément sévère.**

A l'inclusion, l'âge médian était de 37,0 ans (min : 19 - max : 75) et **tous les patients recevaient une prophylaxie par FIX (dont 57,4% un FIX à demi-vie prolongée).**

Parmi eux, 21 patients (n=21/54 ; 38,9%) présentaient des anticorps anti AAV5 à l'inclusion (limite de détection ≥ 7). A l'inclusion, les titres d'anticorps étaient < 3000 pour 37,0% des patients (n=20/54) avec des titres allant de 8,5 à 678,2. Seul 1 patient avait un titre $> 678,2$ (titre de 3212,3).

Au cours de l'année précédant la sélection, 81,5% (n=44/54) des patients ont connu au moins un épisode de saignement : 59,3 % étaient spontanés, 55,6% étaient d'origine articulaire et 37,0% d'origine traumatique. La majorité des patients avaient rapportés 3 épisodes hémorragiques ou moins et 3,7% des patients avaient plus de 20 épisodes hémorragiques.

→ Traitements concomitants

Au cours de la phase post-traitement (mois 7 à 18), 17 (31,5%) patients ont reçu des corticoïdes : 9 (16,7%) par voie orale, 7 (13%) par voie IV, 2 (3,7%) par voie intra-musculaire et 1 (1,9%) par voie intra-articulaire. La durée moyenne d'utilisation des corticoïdes était de 43,8 jours (1 à 130 jours).

Parmi eux, 9 (16,7%) patients ont reçu des corticoïdes suite à une élévation des transaminases, motif majoritaire de prescription. Chez ces patients, la durée moyenne de la corticothérapie était de 81,4 jours (51 à 130 jours).

Résultats

A noter que les analyses d'efficacité ne prenaient pas en compte les 6 premiers mois post-traitement, considérés comme la période de stabilisation d'expression du FIX (26 premières semaines).

Période initiale (« lead-in »)

Lors de la période d'initiation de 6 mois (période *lead-in*), avant l'administration du traitement, **la majorité des patients (n=40/54 ; 74,1%) ont présenté des saignements et 14 patients (n=14/54 ; 25,9 %) n'ont présenté aucun saignement.** Au total, 136 saignements ont été rapportés dont 14 étaient d'intensité sévère (survenus chez 10 (18,5%) patients) et 4 très sévère (survenus chez 3 (5,6%) patients). La localisation la plus fréquente était les articulations (59,3%).

Données à 18 mois

Lors de la période post-traitement (mois 7 à 18), **la majorité des patients (n=34/54, 63,0 %) n'ont présenté aucun saignement.** Au total, 54 saignements ont été rapportés dont 7 étaient d'intensité sévère (survenus chez 7 (13,0%) patients) et 2 très sévère (survenus chez 2 (3,7%) patients). La localisation la plus fréquente était les articulations (20,4%).

Données à 24 mois

Lors de la période post-traitement (mois 7 à 24), **la moitié des patients (n=27/54, 50,0 %) n'ont présenté aucun saignement.** Au total, 74 saignements ont été rapportés.

➔ **Critère de jugement principal : variation du taux de saignements annualisé (TSA) entre les mois 7 et 18 après traitement en comparaison à la période initiale (analyse de non-infériorité), population FAS**

Au total, le TSA (tous saignements) a diminué de 4,19 (IC_{95%} = [3,22 ; 5,45]) pendant la période initiale à 1,51 (IC_{95%} = [0,81 ; 2,82]) pendant les mois 7 à 18 post-traitement, soit un ratio de **0,36 (IC95% = [0,20 ; 0,64] ; p = 0,0002) démontrant la non-infériorité de l'AMT-061 par rapport à la prophylaxie par facteur IX (analyse principale)**, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% étant inférieure à la marge de non-infériorité de 1,8.

Une analyse de sensibilité a montré des résultats similaires dans la population Per Protocole : TSA de 4,05 (IC_{95%} = [3,10 ; 5,28]) au cours de la période de lead-in versus 1,35 (IC_{95%} = [0,72 ; 2,54]) au cours de la période entre les mois 7 à 18, soit un ratio de 0,33 (IC_{95%} = [0,19 ; 0,60]). Des résultats similaires ont également été observés pour la période de 7 à 24 mois post-traitement.

Les résultats ont également été similaires pour le taux annualisé de saignements (TSA) traités (cf. tableau 1).

Tableau 1. Résultats sur le critère de jugement principal relatif au TSA. Population FAS.

	Critère principal : tout épisode hémorragique Population FAS (N=54)			Analyse de sensibilité : saignements traités Population FAS (N = 54)		
	Période initiale ≥ 6 mois	Phase de suivi post traitement (mois 7 à 18)	Phase de suivi post traitement (mois 7 à 24)	Période initiale ≥ 6 mois	Phase de suivi post traitement (mois 7 à 18)	Phase de suivi post traitement (mois 7 à 24)
Patients ayant présenté des saignements, n (%)	40 (74,1)	20 (37,0)	27 (50,0)	37 (68,5)	15 (27,8)	19 (35,2)
TSA ajusté [IC95%]	4,19 [3,22 ; 5,45]	1,51 [0,81 ; 2,82]	1,51 [0,83 ; 2,76]	3,65 [2,82 ; 4,74]	0,84 [0,41 ; 1,73]	0,99 [0,48 ; 2,03]
Rapport des taux [IC95%] ; p-value		Analyse principale 0,36 [0,20 ; 0,64] ; 0,0002	Exploratoire 0,36 [0,21 ; 0,63]		Exploratoire 0,23 [0,12 ; 0,46]	Exploratoire 0,27 [0,14 ; 0,54]

➔ **Critères de jugement secondaires (analyses séquentielles hiérarchisées)**

L'ensemble des critères de jugement secondaires d'efficacité a été analysé selon une procédure hiérarchisée prédéfinie. La non-infériorité d'AMT-061 par rapport à la prophylaxie par FIX ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les critères secondaires hiérarchisés pouvaient être analysés selon l'analyse hiérarchique prédéfinie au protocole.

Au total, la supériorité de l'AMT-061 a été démontrée de façon statistiquement significative sur l'ensemble des critères de jugements secondaires hiérarchisés, évalués à 18 mois, à l'exception des deux derniers critères de la séquence qui concernaient la qualité de vie (séquence interrompue car supériorité non démontrée sur le 1er critère de qualité de vie) : les résultats détaillés sont présentés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires de l'étude CT-AMT-061, analyses de supériorité, population FAS

	Valeur initiale	18 mois post-traitement (IC _{95%}) (analyses hiérarchisées)	24 mois post-traitement (exploratoires**)
Variation moyenne de l'activité du FIX post traitement par rapport à l'inclusion, %, (écart-type)*	A l'inclusion (n=54) : 1,19 (0,39)	(n=50) 36,90 (21,40) (min : 4,5 ; max : 122,9) Variation : + 34,31 (29,52 ; 39,11) p<0,001	(n=50) 36,66 (18,96) Variation : +34,13 (2,325) ; IC _{95%} = [29,57 ; 38,69]
Consommation annualisée en traitement substitutif par FIX, mois 7 à 18 post-traitement versus période d'initiation (UI/an), écart-type, N=54	Période d'initiation : 257 338,8 (149 013,1) (min : 83541 ; max : 755892)	Différence : -248 825,0 (-291 149,9 ; -206 500,1) ; p<0,001	-248 392,6 (154 685,7)
Taux d'injections annualisé en traitement substitutif par FIX, mois 7 à 18 post-traitement versus période d'initiation, N=54	72,49 (IC _{95%} = [63,52 ; 82,71])	2,53 (IC _{95%} = [0,92 ; 6,96]) Rapport = 0,03 (0,01 ; 0,10) ; p<0,001	2,54 (IC _{95%} = [0,98 ; 6,59]) Rapport = 0,04 (0,01 ; 0,09)
Pourcentage de patients ayant une activité minimale de FIX < 12%	79,6% (n=43/54)	6,0% (n=3/50) OR=0,027 ; IC _{95%} = [0,009 ; 0,080] ; p < 0,0001	10,0 % (n=5/50) OR=0,029 ; IC _{95%} = [0,010 ; 0,080]
Variation du TSA, analyse de supériorité, mois 7 à 18 post-traitement versus période d'initiation		0,36 (0,20 ; 0,64) p<0,001	0,36 (0,21 ; 0,63)
Taux d'hémorragies spontanées (TSA), N=54	1,52 (IC _{95%} = [1,01 ; 2,30])	0,44 (IC _{95%} = [0,17 ; 1,12]) Ratio : 0,29 (0,12 ; 0,71) ; p= 0,0034	0,38 (IC _{95%} = [0,16 ; 0,89]) Ratio : 0,25 (0,11 ; 0,57)
Taux d'hémorragies articulaires (TSA), N=54	2,35 (IC _{95%} = [1,74 ; 3,16])	0,51 (IC _{95%} = [0,23 ; 1,12]) Ratio : 0,22 (0,10 ; 0,46) ; p<0,001	0,46 (IC _{95%} = [0,24 ; 0,89]) Ratio : 0,20 (0,10 ; 0,37)
Questionnaire patient sur l'activité physique (iPAQ)		-721,2 (-1770,6 ; 328,3), NS	

*Le taux d'activité du FIX initial était déterminé en fonction de la sévérité de la maladie au diagnostic. Pour un patient ayant un déficit sévère (taux de FIX < 1%), son taux d'activité initial était imputé à 1%. Pour un patient ayant un déficit modérément sévère (1% ≤ taux de FIX ≤ 2%), son taux d'activité de référence était imputé à 2%.

** non ajusté pour la multiplicité

– Niveaux d'activité du FIX endogène après traitement à 6, 12 et 18 mois

A 6, 12 et 18 mois post-traitement, les taux d'activité du FIX étaient supérieurs à ceux mesurés à l'inclusion (1er jour de la phase de lead-in). Six mois après le traitement, l'activité moyenne du facteur IX est de 38,9 ±18,7 % (de 8,2 à 97,1), avec une augmentation moyenne des moindres carrés de 36,2 points de pourcentage (IC_{95%} = [31,4 ; 41,0] ; p<0,001) par rapport au taux à l'inclusion. Les augmentations de l'activité du facteur IX se sont maintenues jusqu'au 12ème mois (augmentation moyenne des moindres carrés de 38,8 points de pourcentage IC_{95%} = [34,0 ; 43,6] ; p<0,001) et jusqu'au 18ème mois (augmentation moyenne des moindres carrés de 34,3 points de pourcentage ; IC_{95%} = [29,5 ; 39,1] ; p<0,001). A 18 mois, l'activité du facteur IX chez ces patients est restée dans la fourchette de l'hémophilie mineure définie par une activité > 4,5% (min : 4,5 ; max : 122,9) et était plus élevée qu'à

l'inclusion pour tous les patients (50 % d'entre eux ayant atteint une augmentation d'au moins 30,5 % de l'activité du FIX).

– Consommation annualisée de traitement substitutif par facteur IX

Sur 52 semaines post-traitement (mois 7 à 18), le traitement par AMT-061 était associé à une diminution statistiquement significative de la consommation en traitement substitutif par FIX par rapport à la phase d'initiation (-248 825 UI/an/patient) : la consommation moyenne de FIX a ainsi diminué de 98,42 % ($p < 0,0001$).

96,3% des patients (n=52/54) ont cessé la prophylaxie par FIX et sont restés exempts de prophylaxie par FIX du 21^e jour au 24^e mois. Parmi les 2 patients qui n'ont pas interrompu la prophylaxie par FIX, l'un n'a reçu qu'une dose partielle d'etranacogene dezaparvovec (environ 10 % de la dose), et l'autre avait le titre d'anticorps neutralisant AAV5 le plus élevé de l'étude au moment de la perfusion (3213,3).

– Taux d'injections annualisé en traitement substitutif par facteur IX

Le taux d'injections annualisé moyen de facteur IX a diminué suite à l'administration d'AMT-061, passant de 72,49 ($IC_{95\%} = [63,52 ; 82,71]$) au cours de la période d'initiation à 2,53 ($IC_{95\%} = [0,92 ; 6,96]$) lors de la période post-traitement entre les mois 7 et 18, soit un rapport des taux (post-traitement/phase d'initiation) de 0,03 ; $p < 0,0001$, représentant une diminution de 97% du taux d'injection annualisé en traitement substitutif par FIX.

– Pourcentage de patients ayant une activité minimale de FIX < 12%

Le traitement par etranacogene dezaparvovec a été associé à une probabilité plus faible d'avoir une activité en FIX < 12% entre le 7^{ème} et le 18^{ème} mois post-traitement par rapport à la phase d'initiation : 79,6% (n=43/54) à la fin de la phase d'initiation versus 6,0% après 18 mois post-traitement ($OR=0,027$; $IC_{95\%} = [0,009 ; 0,080]$; $p < 0,0001$). A titre informatif, après 24 mois post-traitement 10,0 % des patients avaient une activité en FIX < 12%.

– Taux annualisé de saignements (critère de jugement principal testé pour la supériorité)

La supériorité de l'AMT-061 par rapport à la prophylaxie par FIX exogènes a été démontrée sur le TSA, avec une réduction par rapport à la phase initiale de 64% sur la période 7/18 mois et un rapport de TSA observé de 0,36 ($IC_{95\%} [0,20 ; 0,64]$; $p=0,0002$) (cf. tableau 2).

A titre informatif, le TSA des épisodes hémorragiques traités par FIX exogènes a été réduit de 77% suite à l'administration d'AMT-061 avec un rapport de TSA observé de 0,23 ($IC_{95\%} [0,12 ; 0,46]$) à 18 mois et de 73% avec un rapport de 0,27 ($IC_{95\%} [0,14 ; 0,54]$) à 24 mois.

– Pourcentage d'hémorragies spontanées et d'hémorragies articulaires

Les TSA spontanés et articulaires ont diminué de manière significative post-traitement (cf. Tableau 2). Les rapports de taux étaient :

- pour la période initiale (*lead-in*) par rapport à la période 7 à 18 mois post-traitement, de 0,29 pour les saignements spontanés (soit une réduction de 71 %) et de 0,22 pour les saignements articulaires (soit une réduction de 78 %).
- Pour la période initiale (*lead-in*) par rapport à la période 7 à 24 mois post-traitement, de 0,25 pour les saignements spontanés et de 0,20 pour les saignements articulaires.

– Questionnaire patient sur l'activité physique (iPAQ) au cours des 12 mois post-traitement par rapport à la période d'initiation

Aucune différence significative n'a été retrouvée sur les scores iPAQ entre la période d'initiation et la période post-traitement avec une différence moyenne de -721,2 (IC_{95%} = [-1770,6 ; 328,3], NS) après un an de suivi faisant interrompre la séquence hiérarchique des critères de jugement secondaires. Ainsi, les résultats sur le critère de jugement suivant (questionnaire de qualité de vie EQ-5D-5L) ont été considérés comme exploratoires.

→ Autres critères d'évaluation

Le nombre de patient n'ayant présenté aucun épisode hémorragique a augmenté après l'administration d'AMT-061, passant de 14 (25,9%) patients au cours de la phase d'initiation à 34 (63,0%) patients au cours de la phase de suivi post traitement du 7ème au 18ème mois, et à 50% sur la période du 7ème au 24ème mois post-traitement.

Analyses en sous-groupes du critère principal de jugement principal

Chez 1 patient présentant un titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants de 1:3 212, aucune expression du facteur IX n'a été observée et une reprise de la prophylaxie par facteur IX exogène a été nécessaire.

Dans les études cliniques conduites avec l'etranacogene dezaparvovec, pour le sous-groupe de patients présentant des anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables jusqu'à un titre de 1:678, les niveaux moyens d'activité du facteur IX étaient dans la même fourchette de valeurs mais numériquement inférieurs à ceux du sous-groupe de patients sans anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables. Les deux groupes de patients avec un titre < 1 :678, avec et sans anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables, ont démontré une protection hémostatique améliorée par rapport à la prophylaxie standard par facteur IX après administration d'etranacogene dezaparvovec (voir rubrique 5.1).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par l'AMT-061 a été évaluée dans l'étude pivot HOPE-B au cours des 12 mois post-traitement (mois 7 à 18) par rapport à la phase d'initiation dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : Hem-A-QoL et EQ-5D-5L.

Pour rappel, le questionnaire Haem-A-QoL (score variant de 0 à 100) a été développé spécifiquement pour l'hémophilie chez l'adulte et comporte 10 dimensions : santé physique, perception de soi, impression de bien-être, sports et loisirs, vie scolaire/travail, adaptation à l'hémophilie, traitement, avenir, planification familiale, vie de couple et sexualité. La qualité de vie a été évaluée à l'aide de ce questionnaire lors de la période de *lead-in* puis au cours de 12 mois post-traitement (mois 7 à 18). Au terme des 24 mois de traitement, les résultats étaient disponibles pour tous les patients (100%). A 12 mois, il a été observé une différence moyenne de 5,50 points sur le score total entre les deux groupes (portée par la différence d'environ 15 points pour le domaine « traitement »). Cette différence, a été maintenue à 2 ans avec une différence moyenne de 6,20 points sur le score total (portée par la différence moyenne de 14,24 points pour le domaine « traitement »).

En conclusion, en l'absence de différence minimale cliniquement pertinente validée, du caractère exploratoire de ces analyses et du caractère ouvert de l'étude source de biais dans l'évaluation de la qualité de vie qui porte sur des critères subjectifs, il ne peut être tiré de conclusion de ces résultats.

3.2.3 Données de comparaisons indirectes

Le laboratoire a présenté deux comparaisons indirectes, réalisées à sa demande, dont l'objectif était de déterminer l'efficacité comparative d'HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) par rapport à IDELVION (albutrepenonacog alfa) et ALPROLIX (eftrenonacog alfa) dans le traitement prophylactique de l'hémophilie B sévère ou modérément sévère.

Au total, les résultats de ces comparaisons indirectes ne seront pas détaillés compte tenu des nombreuses limites méthodologiques identifiées :

- une inférence très imprécise liée à des valeurs inférieures à 30 des effectifs comparés initiaux avec des groupes contrôles respectivement avant pondération à 28, 32 et 29 patients et des ESS respectivement à 18,2 ; 28,2, et 8,5)
- l'absence de prise en compte des principaux facteurs pronostiques et modificateurs d'effet choisis par les experts (au mieux 3 facteurs retenus sur les 10 listés par les experts),
- des différences non mesurées ou résiduelles persistantes après pondération, notamment sur les traitements antérieurs voire le TSA antérieur.

Ainsi, aucune conclusion formelle ne peut être tirée quant à l'efficacité de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) en comparaison à celle d'un concentré de FIX listé ci-dessus.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude pivotale de phase III (HOPE-B)

Tous les patients ont rapporté au moins un EI dont la majorité (364/465) était d'intensité légère.

Tableau 4. Résumé des événements indésirables rapportés de l'étude CT-AMT-061-02 lors de la phase de suivi post traitement – Population de tolérance.

	Période de suivi post-traitement (n=54)			
	Mois 7 à 18 (n=54)		Mois 7 à 24 (n=54)	
	n (%)	Evénements	n (%)	Evénements
Au moins un EI	54 (100,0)	465	54 (100,0)	557
– EI léger	54 (100,0)	364	54 (100,0)	424
– EI modéré	35 (64,8)	87	37 (68,5)	115
– EI sévère	9 (16,7)	14	11 (20,4)	8
EI relié au traitement	37 (68,5)	92	38 (70,4)	93
EI d'intérêt particulier	12 (22,2)	19	12 (22,2)	19
EI ayant entraîné l'arrêt prématuré du traitement	1 (1,9)	1	1 (1,9)	1
EI grave	13 (24,1)	14	14 (25,9)	17
EI grave relié au traitement	0	0	0	0
Décès	1 (1,9)	1	1 (1,9)	1

Les EI les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été : une arthralgie (33,3%), des céphalées (29,6%), une rhinopharyngite (27,8%), une fatigue (25,9%) et une augmentation des ALAT (20,4%).

La majorité (373/465) des EI n'ont pas été considérés comme reliés au traitement. Un total de 93 EI chez 38 (70,4%) patients ont été considérés comme reliés au traitement. Aucun EI relié au traitement n'était grave. Un total de 14 EI graves a été rapporté, dont un accident ischémique transitoire et un carcinome hépato-cellulaire mais non considéré comme reliés au traitement.

Les EI reliés au traitement les plus fréquents ont été une augmentation des ALAT (16,7%), des céphalées (14,8%) et un syndrome grippal (13,0%). La majorité (90/92) des EI reliés au traitement était d'intensité légère ou modérée. Seuls 2 EI reliés au traitement (augmentation des ALAT et des ASAT) étaient d'intensité sévère. Aucun EI relié au traitement n'était grave.

Lors de la phase de suivi post traitement, 17 EI graves sont survenus chez 24 (25,9%) patients.

Treize des 53 (24,5 %) patients ayant reçu une dose complète d'AMT-061 ont présenté une élévation des ALAT et 9 (16,9 %) ont été traités par des corticoïdes. La durée d'utilisation des corticoïdes en cas d'élévation des transaminases était comprise entre 51 et 130 jours (moyenne 81,4 jours).

Un patient de 75 ans est décédé suite à un choc cardiogénique au 15ème mois après traitement. Cet événement n'a pas été considéré comme étant relié au traitement par l'investigateur. Un seul patient a interrompu l'étude en raison d'un événement d'hypersensibilité. Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs anti-FIX.

3.3.2 Autres données de tolérance

3.3.2.1 Données issues du RCP

Selon le RCP, « les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques conduites avec etranacogene dezaparvovec étaient les suivants : céphalées (très fréquent ; 31,6 % des patients), augmentations du taux d'ALAT (très fréquent ; 22,8 % des patients), augmentations du taux d'ASAT (très fréquent ; 17,5% des patients) et syndrome grippal (très fréquent ; 14 % des patients) ».

Selon l'EPAR, le profil de tolérance de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) a été considéré acceptable avec comme **principaux risques à court et moyen terme des réactions d'hypersensibilité lors de l'administration et l'élévation des transaminases** qui peut nécessiter un traitement par corticoïdes. De plus, **une surveillance post-commercialisation stricte est requise afin de détecter d'éventuels effets indésirables rares et vérifier le risque potentiel de malignité à plus long terme dû à l'intégration du vecteur.**

Réactions liées à la perfusion

« Dans les études cliniques conduites avec l'etranacogene dezaparvovec, des réactions liées à la perfusion, d'intensité légère à modérée ont été observées chez 7/57 (12,3 %) des patients. La perfusion a été interrompue temporairement chez 3 patients et reprise à un débit plus faible après un traitement par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes. Chez 1 patient, la perfusion a été arrêtée et n'a pas été reprise ».

Transaminite à médiation immunitaire

« Dans les études cliniques, des effets indésirables liés au traitement de type augmentation du taux d'ALAT sont survenus chez 13/57 (22,8 %) des patients. Les élévations du taux d'ALAT sont apparues du jour 22 au jour 787 après traitement. Neuf des 13 patients ayant présenté des élévations du taux d'ALAT ont reçu une corticothérapie à doses dégressives. Chez ces patients, la durée moyenne de la corticothérapie était de 81,4 jours. Neuf des 13 patients ayant développé des élévations du taux d'ALAT ont également développé des élévations du taux d'ASAT. Tous les événements indésirables liés au traitement de type élévation du taux d'ALAT étaient non graves et se sont résolus dans les 3 à 127 jours ».

Immunogénicité

« Dans les études cliniques conduites avec l'etranacogene dezaparvovec, aucun développement d'inhibiteurs du facteur IX n'a été observé.

Une réponse immunitaire humorale prolongée attendue à la capside de l'AAV5 perfusé a été observée chez tous les patients traités par etranacogene dezaparvovec. Les taux d'anticorps anti-AAV5 ont dépassé la limite supérieure de quantification de 1:8 748 à la 3e semaine après traitement et sont restés au-dessus de la limite supérieure de quantification, d'après la mesure effectuée au 24e mois après traitement ».

Contre-indications

HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) est notamment contre-indiqué chez les patients atteints d'une fibrose hépatique avancée ou d'une cirrhose connues, et en cas d'infections actives, aiguës ou chroniques non contrôlées.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi relatives à l'initiation du traitement par HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec)

Patients porteurs d'anticorps préexistants dirigés contre la capside du vecteur de l'AAV5

« Avant le traitement par HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec), le titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants doit être évalué chez les patients.

Des anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants supérieurs à un titre de 1:678 peuvent empêcher l'expression du transgène aux niveaux thérapeutiques souhaités et donc réduire l'efficacité du traitement par HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec).

Les données chez les patients présentant un titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 supérieur à 1:678 sont limitées. Dans l'étude clinique, chez 1 patient présentant un titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants de 1:3 212, aucune expression du facteur IX n'a été observée et une reprise de la prophylaxie par facteur IX exogène a été nécessaire (voir rubrique 5.1).

Dans les études cliniques conduites avec l'etranacogene dezaparvovec, pour le sous-groupe de patients présentant des anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables jusqu'à un titre de 1:678, les niveaux moyens d'activité du facteur IX étaient dans la même fourchette de valeurs mais étaient numériquement inférieurs à ceux du sous-groupe de patients sans anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables. Toutefois, les deux groupes de patients, avec et sans anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants détectables, ont démontré une protection hémostatique améliorée par rapport à la prophylaxie standard par facteur IX après administration d'etranacogene dezaparvovec (voir rubrique 5.1). »

Fonction hépatique de base

« Avant le traitement par Hemgenix, les transaminases hépatiques du patient doivent être évaluées et une échographie et une élastographie hépatiques doivent être effectuées. Cela comprend :

- Une analyse des enzymes (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], phosphatase alcaline [PAL] et bilirubine totale). Le taux d'ALAT doit être obtenu au plus tard dans les 3 mois précédant le traitement et ce taux doit être mesuré à nouveau au moins une fois avant l'administration de Hemgenix afin d'établir la valeur d'ALAT de base du patient.
- Une évaluation par échographie et élastographie hépatiques réalisées au plus tard dans les 6 mois précédant l'administration de Hemgenix.

En cas d'anomalies radiologiques hépatiques et/ou d'élévations prolongées des enzymes hépatiques, une consultation avec un hépatologue est recommandée afin d'évaluer l'éligibilité du patient à l'administration de Hemgenix (voir les informations sur la fonction hépatique et la surveillance du facteur IX ci-dessous) ».

3.3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) (version 1.0, 14/12/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hépatotoxicité – Réactions liées à la perfusion (y compris hypersensibilités)
Risques importants potentiels	– Risque de cancer suite à l'intégration du vecteur dans l'ADN des cellules corporelles – Saignement suite à une inefficacité liée à une neutralisation immuno-médiée de la capside du vecteur AAV5 – Événements thromboemboliques – Transmission germinale – Transmission à des tiers (transmission horizontale) – Développement d'inhibiteurs du facteur IX
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère – Tolérance à long terme – Utilisation chez les femmes

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) est susceptible d'améliorer le parcours de soin compte tenu :

- D'un allègement des contraintes thérapeutiques avec une administration unique de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) par rapport aux administrations répétées d'une prophylaxie par facteur IX tous les 7, 10 voire 15 jours avec les concentrés de FIX à demi-vie prolongée disponibles (moindre recours à des soins infirmiers, réduction des complications potentielles des injections IV telles que les infections ou les échecs de perfusion). Dans l'étude pivot, le taux d'injections annualisé a diminué de 93% entre les mois 7 à 18 en comparaison à la période observationnelle pré-traitement et 96% des patients ont arrêté leur prophylaxie à 24 mois,
- Et malgré la nécessité d'une surveillance biologique renforcée (notamment hépatique), et d'un suivi spécialisé rapproché, avec également la possible nécessité d'un traitement par corticoïdes.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) fait l'objet d'un suivi additionnel dans le cadre de l'AMM conditionnelle. Des données de confirmation et des données de suivi sont attendues :

- **Soumission des résultats finaux y compris les 5 ans de suivi de l'étude CT-AMT-061-01** afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme d'etranacogene dezaparvovec chez des patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère (déficit congénital en facteur IX) sans antécédent d'inhibiteur du facteur IX – disponibilité des données prévue le 30 juin 2024,
- **Soumission des résultats finaux (5 ans de données) de l'étude pivot CT-AMT-061-02 (Hope-B)** afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme d'etranacogene dezaparvovec chez des patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédent d'inhibiteur du facteur IX- disponibilité des données prévue le 31 octobre 2025,
- **Soumission du rapport de l'analyse intermédiaire de suivi d'un an des 50 premiers patients recrutés et inclus dans l'étude CSL222_4001** afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme d'etranacogene dezaparvovec chez des patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédent d'inhibiteur du facteur IX, **quel que soit le titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5** - disponibilité des données prévue le 31 décembre 2026.

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) est une thérapie génique indiquée dans le traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère (activité du FIX < 2%) chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.

La demande d'inscription dans cette indication repose essentiellement sur les données issues de 2 études cliniques mono-bras, ayant inclus des patients adultes avec une hémophilie B sévère ou modérément sévère (activité du FIX < 2%) sans antécédents d'inhibiteurs du FIX et indépendamment de leur titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 :

- Une étude de phase III ((CT-AMT-061-02 ou HOPE-B) ayant inclus 54 patients, tous sous traitement prophylactique substitutif par facteur IX stable depuis au moins 2 mois avant inclusion dans l'étude. Une période d'initiation observationnelle d'au moins 6 mois (*lead-in*) pendant laquelle les patients recevaient une prophylaxie par des concentrés de FIX a permis une comparaison intra-patient. Des données de suivi à 24 mois post-administration sont disponibles.
- Une étude de phase IIb (CT-AMT-061-01) ayant inclus 3 patients, traités par FIX en prophylaxie ou à la demande. Des données de suivi à 3 ans post-administration sont disponibles.

Les résultats de l'étude pivot HOPE-B ont démontré la supériorité de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) par rapport à une prophylaxie de routine par FIX reçue au cours d'une période observationnelle pré-traitement (*lead-in*) d'au moins 6 mois en matière de :

- Taux de saignements annualisé (TSA) moyen (tous saignements) à 18 mois post-traitement (critère principal de jugement), avec un ratio des taux de 0,36 (IC95% = [0,20 ; 0,64] ; p = 0,0002).
- Niveaux d'activité du FIX endogène après traitement à 6, 12 et 18 mois. L'analyse de durabilité de l'activité du facteur IX a montré des taux de facteur IX stables jusqu'à 24 mois.
- Consommation annualisée de traitement substitutif par facteur IX à 18 mois, avec une diminution de l'ordre de 98% ;
- Taux d'injections annualisé en traitement substitutif par FIX à 18 mois, avec une diminution de l'ordre de 97% ;
- Pourcentage de patients ayant une activité minimale de FIX < 12% à 18 mois,
- Taux annualisé d'hémorragies spontanées et d'hémorragies articulaires.

Les résultats à 24 mois post-traitement ont été globalement similaires à ceux observés à 18 mois post-traitement notamment en termes de TSA et de taux d'activité du FIX.

Les données fournies ne permettent pas de conclure à une amélioration de la qualité de vie des patients.

A noter par ailleurs dans cette étude :

- L'activité du FIX endogène a atteint des niveaux cliniquement pertinents chez la majorité des patients **avec 52/54 patients (96,3%) qui n'ont pas eu besoin d'un traitement prophylactique par FIX pendant la période de suivi de 24 mois,**

- 63% des patients n'ont présenté aucun saignement lors de la période post-traitement couvrant les mois 7 à 18 et 50% lors de la période post-traitement couvrant les mois 7 à 24, contre 25,9 % lors de la période observationnelle pré-traitement.

Dans l'étude de phase 2b non comparative, à 3 ans post-traitement, 2 des 3 patients n'avaient pas réintroduit de prophylaxie continue par FIX exogène, et le TSA moyen (tous saignements) était de 0,22, avec deux patients qui n'avaient présenté aucun saignement sur cette période.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans ces études cliniques ont été les suivants : céphalées (très fréquent ; 31,6 % des patients), augmentations du taux d'ALAT (très fréquent ; 22,8 % des patients), augmentations du taux d'ASAT (très fréquent ; 17,5% des patients) et syndrome grippal.

Aucun développement d'inhibiteurs du facteur IX n'a été observé dans les études cliniques conduites.

Les principaux sujets de préoccupation en matière de tolérance sont (risques importants identifiés dans le PGR) :

- **les réactions d'hypersensibilité lors de l'administration** : des réactions liées à la perfusion, d'intensité légère à modérée ont été observées chez 7/57 (12,3 %) des patients. La perfusion a été interrompue temporairement chez 3 patients et définitivement chez 1 patient.
- **et l'élévation des transaminases** : 53 (24,5 %) patients ayant reçu une dose complète d'AMT-061 dans l'étude pivot ont présenté une élévation des ALAT et 9 (16,9 %) ont nécessité un traitement par corticoïdes.

Le PGR mentionne par ailleurs plusieurs **risques importants potentiels** :

- Risque de cancer suite à l'intégration du vecteur dans l'ADN des cellules corporelles,
- Saignement suite à une inefficacité liée à une neutralisation immuno-médiée de la capsid du vecteur AAV5,
- Evénements thromboemboliques,
- Transmission germinale,
- Transmission à des tiers (transmission horizontale),
- Développement d'inhibiteurs du facteur IX.

A noter qu'un cas de carcinome hépatocellulaire a été rapporté dans l'étude.

Bien que les données soient en faveur d'une efficacité de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) stables jusqu'à 2 voire 3 ans, la portée de ces résultats est à analyser au vu des éléments de discussion et réserves suivants :

- Les données permettant de documenter l'efficacité et la tolérance de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec), notamment leurs maintiens à long terme, sont à ce jour très limitées. On ne dispose en effet que d'études d'une durée de 2 ans sur de faibles effectifs (54 patients) et un suivi à 3 ans pour seulement 3 patients. Ainsi, bien que ces premiers résultats soient considérés comme encourageants, des données supplémentaires doivent être fournies pour confirmer les résultats notamment à plus long terme dans le cadre de l'AMM conditionnelle (cf. 3.5 programme d'études).
- Le choix du critère de jugement principal clinique n'est pas optimal puisqu'il prend en compte tous les saignements, traités ou non. Il eut été plus pertinent de ne prendre en compte que les saignements traités, comme dans la grande majorité des études conduites dans l'hémophilie.

Néanmoins, les résultats issus d'une analyse de sensibilité exploratoire suggèrent des résultats similaires sur les seuls saignements traités.

- Les incertitudes relatives à la quantification du bénéfice observé en comparaison à une prophylaxie par FIX dans l'étude pivot, qui a pu être surestimé :
 - Il n'a pas été effectué de comparaison directe entre HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) et une prophylaxie par FIX. Les comparaisons faites dans l'étude pivot HOPE-B sont issues de comparaisons intra-patients avec des données du groupe contrôle issues d'une étude observationnelle avant traitement (période d'initiation de *lead-in*) et concluent à la supériorité de l'etranacogene dezaparvovec sur différents critères d'évaluation. Ces comparaisons peuvent être considérées comme valides malgré plusieurs limites potentiellement sources de biais pour l'estimation de l'efficacité relative de ces traitements, telles que le fait que 19% des patients de l'étude observationnelle n'ont pas poursuivi dans la période post-traitement, la courte durée de la période initiale (6 mois) de prophylaxie par FIX dont les modalités semblaient très variables d'un sujet à l'autre et n'a peut-être pas toujours été optimale, la non prise en compte des données des 6 premiers post-administration dans les analyses, le contrôle des risques d'erreur qui ne prend pas en compte les deux analyses intermédiaires effectuées, ou encore les nombreux amendements majeurs au protocole dont un changement du critère de jugement principal.
 - Le caractère ouvert et non randomisé de l'étude, source de biais notamment pour l'évaluation de critères de jugement en partie subjectifs ou déclaratifs. En effet, comme dans la grande majorité des études conduites dans l'hémophilie, bien qu'il soit pertinent de choisir comme critère principal de jugement de l'efficacité le taux de saignement, son évaluation comporte une part de subjectivité. On ne peut notamment exclure que les patients tendent à moins se traiter lorsqu'ils ont confiance en leur traitement. Cela pose davantage problème chez les patients qui documentent eux-mêmes les saignements, certains pouvant notamment prendre pour un saignement ce qui est en réalité une poussée d'arthrose. Il est ainsi probable que les différences observées entre les groupes dans l'étude pivot soient surestimées, sans que l'on puisse quantifier cette surestimation. Le caractère ouvert fragilise encore davantage les analyses de la qualité de vie, qui reposent sur des critères de jugement entièrement subjectifs.
- L'absence de démonstration d'amélioration de la qualité de vie, bien qu'attendue avec cette thérapie génique (amélioration non cliniquement pertinente observée sur le questionnaire Haem-A-QoL dans un contexte d'analyse exploratoire et d'étude conduite en ouvert) et l'absence d'impact favorable mis en évidence versus une prophylaxie par FIX sur l'activité physique (supériorité non démontrée sur le questionnaire iPAQ).
- La généralisation des résultats d'efficacité à l'ensemble de la population des patients avec une hémophilie B sévère ou modérément sévère est questionnable compte tenu du faible nombre de patients dans cette unique étude pivot (n= 54) avec 18,5% de formes modérément sévères et que 19 % des patients de la période d'initiation n'ont pas poursuivi l'étude.
- Il existe des incertitudes quant à l'impact du taux d'AAV sur l'efficacité du traitement. Des anticorps neutralisants anti-AAV5 étaient déjà présents chez 21/54 (38,9 %) patients à l'inclusion dans l'étude pivot HOPE-B. D'après le RCP, même si, globalement, une activité moyenne du facteur IX numériquement plus faible a été observée chez les patients présentant des anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants, aucune corrélation cliniquement significative n'a été identifiée entre le titre d'anticorps anti-AAV5 préexistants des patients et leur activité du facteur IX à 18 mois après traitement. Chez 1 patient qui présentait un titre d'anticorps anti-AAV5 préexistants de 1:3 212 lors de la sélection, aucune réponse au traitement par etranacogene dezaparvovec n'a été observée, sans aucune expression ni activité du facteur IX. Le RCP mentionne que des anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants supérieurs à un titre de 1:678 peuvent

empêcher l'expression du transgène aux niveaux thérapeutiques souhaités et donc réduire l'efficacité du traitement par HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec). Des données complémentaires ont été demandées par l'EMA dans le cadre des obligations liées à l'AMM conditionnelle.

- A noter par ailleurs qu'une réponse immunitaire humorale prolongée attendue à la capside de l'AAV5 perfusé a été observée chez tous les patients traités par etranacogene dezaparvovec (taux d'anticorps anti-AAV5 supérieurs à la limite supérieure de quantification de 1:8 748 à la 3e semaine après traitement et restés au-dessus d'après la mesure effectuée au 24e mois après traitement). Le RCP précise qu'on ignore encore si, ou dans quelles conditions, le traitement par HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) peut être répété, et dans quelle mesure les anticorps endogènes préexistants pourraient interagir par réaction croisée avec les capsides des vecteurs AAV utilisés dans d'autres thérapies géniques et potentiellement affecter leur efficacité.
- Près de 17% (n=9/54) des patients inclus dans l'étude pivot ont dû recevoir une corticothérapie du fait d'une augmentation des enzymes hépatiques, pendant une durée moyenne de 81,4 jours. En plus des effets indésirables propres à HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec), une part non négligeable des patients pourrait ainsi également être exposés aux effets indésirables liés à une prescription de corticoïdes à long terme (jusqu'à 130 jours dans l'étude).
- Les incertitudes quant au risque de cancer lié à l'intégration du vecteur, dans un contexte où un cas de carcinome hépatique a été rapporté dans l'étude pivot à 1 an de l'administration. En l'état actuel des données, le risque théorique de carcinogenèse hépatique ne peut être estimé précisément. Le risque de cancer suite à l'intégration du vecteur dans l'ADN des cellules fait partie des risques importants potentiels du PGR. Le RCP précise que bien qu'aucune étude clinique n'ait prouvé ce lien jusqu'à présent, HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) pourrait être associé à un risque de cancer, notamment de cancer du foie (carcinome hépatocellulaire), étant donné la nature de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et malgré les limites sur la transposabilité des résultats aux patients présentant des anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistants supérieurs à un titre de 1:678, il est attendu un impact supplémentaire de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) sur la morbidité (diminution du taux de saignement annualisé et augmentation de l'activité du taux de FIX). L'impact supplémentaire sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- les données ORPHANET indiquent une prévalence estimée à 1-9 cas pour 100 000 personnes⁹ et selon les données du réseau FranceCoag, 413 patients atteints d'une hémophilie B sévère et 418 patients atteints d'une hémophilie B modérée (parmi lesquels 562 patients sont âgés de plus de 18 ans) étaient suivis en France en novembre 2022 ;
- en l'absence de traitement ou en cas de traitement sous-optimal : la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant, par ailleurs, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme ou chirurgie, quelle que soit la sévérité de l'hémophilie.

5.2 Absence de traitement approprié

La prise en charge actuelle repose sur la prévention des épisodes hémorragiques et de leurs complications.

Ainsi, il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où l'on dispose de concentrés de facteur IX (dérivés plasmatiques ou recombinants), en particulier de deux concentrés recombinants de facteur IX à demi-vie prolongée ALPROLIX (eftrenonacog alfa) et IDELVION (albutrepenonacog alpha) permettant d'assurer une prophylaxie au long cours efficace.

La mise à disposition depuis quelques années de ces concentrés de facteur IX à durée de vie prolongée a permis d'alléger de manière significative les contraintes thérapeutiques de la prophylaxie en permettant un espacement des injections (hebdomadaires, tous les 10 jours voire tous les 15 jours) avec un profil de tolérance désormais bien établi.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où l'hémophilie B est une maladie grave, rare et invalidante mais qu'il existe des traitements appropriés, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de l'hémophilie B avec un effet cliniquement pertinent apportant un changement substantiel aux patients, en particulier en matière de parcours de soins,
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, bien qu'il existe des incertitudes sur le profil de tolérance (notamment le risque potentiel de carcinome hépatocellulaire) et sur le maintien de l'efficacité à long terme,
- et il comble un besoin médical actuellement partiellement couvert par les concentrés de FIX.

⁹ Orphanet, « Hémophilie B » [consulté le 02/05/2023]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=13896&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilie-B&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Hemophilie-B&title=H%E9mophilie%20B&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=13896&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilie-B&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Hemophilie-B&title=H%E9mophilie%20B&search=Disease_Search_Simple)

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) dans l'indication « traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.