

Décision n°2024.0046/DC/SEM du 8 février 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité ALTUVOCT (Efanesoctocog alfa)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 février 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM pour la spécialité ALTUVOCT (efanesoctocog alfa), reçue le 12 octobre 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 20 octobre 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 8 et 9 novembre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 9 novembre 2023 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS le 22 décembre 2023, les 16, 17, 19, 22, 24 et 26 janvier 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 3, 17, 23, 24 et 29 janvier 2024 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 30 janvier 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 31 janvier 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ALTUVOCT (efanesoctocog alfa), dans les indications « Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur du facteur VIII, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et / ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible » et « Traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa ».

Le laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans une indication plus large que celle revendiquée dans le cadre de l'accès précoce, à savoir « Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) Efanesoctocog est indiqué dans toutes les tranches d'âge ».

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans les indications considérées par la demande d'accès précoce étaient fortement présumées.

La commission de la transparence (CT) a considéré que les indications visées par la demande constituent une maladie grave, rare et invalidante dès lors que la prévalence de l'hémophilie A en Europe est estimée à environ 1 sur 5 000 chez les hommes, et que 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, quelle que soit la sévérité de l'hémophilie. 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 (arthropathie hémophilique).

La CT a néanmoins estimé que :

- Les situations d'échec ou d'inéligibilité aux traitements existants (à la fois aux FVIII et à l'emicizumab) sont très rares voire exceptionnelles et difficiles à identifier. L'apport d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa), FVIII administré par voie intraveineuse (IV), par rapport aux traitements existants, qui incluent déjà des FVIII administrés par voie IV, n'est pas démontré à ce jour dans ces situations. Il existe des traitements appropriés pour la prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs (FVIII et emicizumab). S'agissant du traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa, il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où tous les concentrés de FVIII déjà disponibles sont autorisés et pris en charge pour le traitement des saignements intercurrents sous prophylaxie dans toutes les tranches d'âge. Les alternatives identifiées sont disponibles et prises en charge dans le cadre du droit commun.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients dans les indications concernées par la présente demande (prophylaxie des saignements et traitement des saignements survenant dans le cadre de cette prophylaxie par ALTUVOCT (efanesoctocog alfa)), compte tenu de l'absence de données cliniques dans la population ciblée, à savoir les patients insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants -FVIII et emicizumab- ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible, et des inconnues liées à la transposabilité des données disponibles à cette population. Par ailleurs, le plan de développement n'est pas jugé adapté du fait de l'absence d'études cliniques ayant évalué ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) dans la population faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Par suite, s'il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces, mieux tolérés et permettant d'améliorer la qualité de vie des patients, ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) ne peut être considéré comme susceptible, en l'état des données disponibles, de venir le couvrir.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'absence de données cliniques relative à ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) dans la population faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

S'agissant de l'indication « Traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa », le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

S'agissant de l'indication « Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur du facteur VIII, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et / ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible », le collège s'approprie l'ensemble des motifs de la CT, à l'exception de ceux par lesquels la commission a conclu à l'existence de traitements appropriés. En effet, le collège considère qu'en dépit du fait que les situations d'échec ou d'inéligibilité aux traitements existants soient très rares, voire exceptionnelles, et difficiles à identifier, un patient pourrait correspondre à cette situation. Dans ce cas précis, le collège n'identifie pas de traitement approprié dans l'indication « Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur du facteur VIII, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et / ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible ».

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que :

- les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « Traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa » ;
- les critères énoncés au 2° et au 4° du I du même article ne sont pas remplis pour l'indication « Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur du facteur VIII, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et / ou emicizumab) ou inéligibles à

ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce pour ces deux indications ne peut être que rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 8 février 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Efanesoctocog alfa

ALTUVOCT 250 UI, 500 UI, 2 500UI et 5 000 UI

Poudre et solvant pour solution injectable

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 31 janvier 2023

- Hémophilie
- Toutes les tranches d'âge

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans les indications suivantes :

- « Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et/ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible ».
- « Traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa »

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

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

- La prévalence de l'hémophilie A en Europe est estimée à environ 1/5 000 chez les hommes. Selon les données du réseau FranceCoag, 7 301 patients avec hémophilie A étaient suivis dans le Réseau français au 27/11/2023, dont 2 128 (29%) avec une forme sévère.
- 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.
- 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 (arthropathie hémophilique).

Indication « Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et/ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible »

Les situations d'échec ou d'inéligibilité aux traitements existants (à la fois aux FVIII et à l'emicizumab) sont très rares voire exceptionnelles et difficiles à identifier. L'apport d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa), FVIII administré par voie intraveineuse (IV), par rapport aux traitements existants, qui incluent déjà des FVIII administrés par voie IV, n'est à ce jour pas démontré dans ces situations. Il existe des traitements appropriés pour la prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs (FVIII et emicizumab).

Indication « Traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa »

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où tous les concentrés de FVIII déjà disponibles sont autorisés et pris en charge pour le traitement des saignements intercurrents sous prophylaxie dans toutes les tranches d'âge. Les alternatives identifiées sont disponibles et prises en charge dans le cadre du droit commun.

La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'absence de données cliniques relative à ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) dans la population faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

ALTUVOCT (efanesoctocog alfa), poudre et solvant pour solution injectable n'est pas présumé innovant car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients dans les indications concernées par la présente demande (prophylaxie des saignements et traitement des saignements survenant dans le cadre de cette prophylaxie par ALTUVOCT (efanesoctocog alfa)), compte tenu :

- de l'absence de données cliniques dans la population spécifiquement ciblée, à savoir les patients insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants, FVIII et emicizumab, ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible,
- et des inconnues liées à la transposabilité des données disponibles à cette population.

Le plan de développement n'est pas jugé adapté du fait de l'absence d'étude clinique ayant évalué ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) dans la population faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

S'il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces, mieux tolérés et permettant d'améliorer la qualité de vie des patients, ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) ne peut être regardé comme étant susceptible, en l'état des données disponibles, de venir le couvrir.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	7
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2	Prise en charge actuelle	8
2.3	Couverture du besoin médical	12
3.	Synthèse des données	12
3.1	Données disponibles	12
3.2	Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1	Indication « prophylaxie des saignements »	12
3.2.2	Indication « traitement des saignements intercurrents sous efanesoctocog alfa »	22
3.2.3	Qualité de vie	23
3.3	Profil de tolérance	23
3.3.1	Résumé du profil de tolérance issu du RCP	23
3.3.2	Données issues de l'étude XTEND-1	24
3.3.3	Données issues de l'étude XTEND-Kids	25
3.4	Modification du parcours de soins	26
3.5	Programme d'études	27
4.	Discussion	27
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence :	30
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	30
5.2	Absence de traitement approprié	30
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	30
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	31
5.5	Recommandations	31
6.	Annexes	31

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indications sollicitées par le laboratoire : « Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et/ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible. - Traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa ». L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 30/01/2024) : « Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur du facteur VIII, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et/ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible. - Traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	Efanesoctocog alfa (code ATC : en attente) ALTUVOCT 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable - B/1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) ALTUVOCT 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable - B/1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) ALTUVOCT 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable - B/1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) ALTUVOCT 2 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable - B/1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant)
Laboratoire	SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM (exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes dans une indication plus large que celle revendiquée dans le cadre de l'accès précoce : « <i>Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Efanesoctocog alfa est indiqué dans toutes les tranches d'âge</i> ».
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance anticipées (CPD) - Liste I - Prescription initiale hospitalière de 6 mois. - Délivrance réservée aux PUI des établissements de santé La demande de bluebox n'a pas encore été faite auprès de l'ANSM ; il s'agit des CDP des autres facteurs de coagulation. – Statuts particuliers

	• Médicament orphelin (date octroi du statut : 28 juin 2019)
Posologie dans l'indication évaluée	« Prophylaxie Chez l'adulte et l'enfant, le schéma prophylactique recommandé en routine est de 50 UI/kg d'efanesoctocog alfa, administré une fois par semaine. L'expérience acquise lors des études cliniques montre que la surveillance régulière du taux d'activité du facteur VIII en vue d'ajuster la dose prophylactique n'est pas nécessaire avec efanesoctocog alfa. Traitement des épisodes hémorragiques survenant dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'épisode hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient. Se référer au RCP pour plus de précision sur la posologie d'efanesoctocog alfa pour le traitement des épisodes hémorragiques et la prise en charge péri-opératoire. Personnes âgées L'expérience chez les patients âgés de ≥ 65 ans est trop limitée pour déterminer s'ils répondent différemment ou non des patients plus jeunes. Population pédiatrique Les posologies recommandées sont les mêmes que chez l'adulte. Mode d'administration Efanesoctocog alfa est destiné à une administration par voie intraveineuse. Efanesoctocog alfa doit être injecté par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes. Le débit d'administration devra être déterminé en fonction du niveau de confort du patient.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un facteur VIII de coagulation humain (ADNr) recombinant. Efanesoctocog alfa est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK). Efanesoctocog alfa ou protéine de fusion recombinante facteur de coagulation VIII Fc-facteur Von Willebrand-XTEN est une protéine de fusion recombinante qui remplace temporairement le facteur VIII. Il s'agit du 1er FVIII recombinant contenant 2 polypeptides XTEN.
Mécanisme d'action	Efanesoctocog alfa est une protéine FVIII conçue pour ne pas se lier au VWF endogène afin de s'affranchir de la limite de demi-vie imposée par les interactions FVIII-VWF. Le domaine D'D3 du VWF est la région qui interagit avec le FVIII. L'ajout du domaine D'D3 du VWF à une protéine de fusion rFVIII-Fc protège et stabilise le FVIII et empêche l'interaction entre FVIII et VWF endogène, permettant ainsi de s'affranchir de la limitation de la demi-vie du FVIII imposée par la clairance du VWF. Le fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1) se lie au récepteur Fc néonatal (FcRn). Le FcRn fait partie d'une voie naturelle qui retarde la dégradation des immunoglobulines par les lysosomes en les recyclant et en les retournant vers la circulation, ce qui prolonge la demi-vie plasmatique de la protéine de fusion. Efanesoctocog alfa contient 2 polypeptides XTEN®, qui renforcent sa pharmacocinétique (PK). Dans Efanesoctocog alfa, le domaine B naturel du FVIII B (sauf 5 acides aminés) est remplacé par le premier polypeptide XTEN, inséré entre les résidus d'acides aminés N745 et E1649 du FVIII ; le second XTEN est inséré entre le domaine D'D3 et le fragment Fc.

Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – AMM octroyée aux Etats-Unis le 22/02/2023 dans l'indication « <i>Chez l'adulte et l'enfant atteints d'Hémophilie A (déficit congénital en FVIII) : en prophylaxie de routine pour réduire la fréquence des épisodes de saignement ; en traitement à la demande et pour le contrôle des épisodes de saignement ; pour la gestion des saignements péri-opératoires</i> ». – AMM octroyée au Japon le 25/09/2023 dans le « <i>Contrôle des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit en facteur VIII)</i> ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 31 janvier 2023. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée¹

Description de la maladie

L'hémophilie A est une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en FVIII (facteur anti-hémophilique A). La transmission de l'hémophilie est récessive liée à l'X où les hommes sont atteints de la maladie et les femmes conductrices peuvent être symptomatiques ou non, avec des taux de FVIII inférieurs à 40 UI/dl (40%).

L'histoire naturelle de la maladie est la répétition des saignements avec, pour les formes sévères, le risque d'une arthropathie chronique (arthropathie hémophilique) en cas de saignements répétés sur une même articulation.

Les premières manifestations hémorragiques surviennent principalement lorsque l'enfant commence à se mobiliser.

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

La gravité de la maladie est fortement corrélée à la sévérité du déficit : forme sévère (<1 UI/dL), forme modérée (1-5 UI/dL) ou forme mineure (6-40 UI/dL). Selon les données du réseau FranceCoag², environ 30% des hémophiles A suivis en France présentent une forme sévère d'hémophilie.

Les manifestations hémorragiques sont classiquement d'autant plus importantes que le taux de facteur basal est faible, avec, dans les formes sévères, des hématomes et des hémarthroses spontanées qui sont caractéristiques de cette maladie. Le taux de facteur est donc le plus souvent un bon indicateur de la gravité de la maladie, même s'il existe parfois de réelles discordances entre le profil clinique des patients et leurs résultats biologiques.

Les manifestations hémorragiques caractéristiques de l'hémophilie sont les hémarthroses (70 à 80 %) et les hématomes (10 à 20 %), mais les patients hémophiles peuvent également avoir des saignements cutanéomuqueux, digestifs (5 à 10 %) et intracrâniens (< 5 %).

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

¹ [Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation \(CRH\). Protocole National de Diagnostic et de soins \(PNDS\) Hémophilie. 2023.](#)

² Réseau FranceCoag – Statistiques nationales au 27/11/2023.

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

La prévalence de l'hémophilie A en Europe est estimée à environ 1/5 000 chez les hommes. Selon les données du réseau FranceCoag³, 7 301 patients avec hémophilie A étaient suivis dans le Réseau français au 27/11/2023, dont 2 128 (29%) avec une forme sévère.

2.2 Prise en charge actuelle

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont fondés sur une amélioration constante de la qualité de vie de la personne¹ :

- Identifier les situations à risques hémorragiques et traiter précocement les saignements, en particulier les hémarthroses,
- Discuter des modalités thérapeutiques adaptées au type et à la sévérité de l'hémophilie,
- Prévenir, dépister et traiter précocement l'arthropathie hémophilique,
- Prévenir, dépister et traiter la douleur,
- Prévenir, dépister et traiter les complications du traitement,
- Organiser la prise en charge des gestes invasifs,
- Proposer un accompagnement éducatif au patient et/ou aux parents,
- Proposer un accompagnement psychologique.

Les patients peuvent être traités uniquement à la demande (traitement de l'accident hémorragique lorsqu'il survient) ou bien en prophylaxie de façon continue ou intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale.

En 2023, la prophylaxie initiée précocement est le traitement de référence chez tous les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère, avec ou sans inhibiteur. Elle vise la prévention des hémarthroses spontanées, de l'arthropathie hémophilique et des saignements graves, telles que les hémorragies intracrâniennes.

Classiquement, la prophylaxie est dite primaire si elle débute avant l'âge de 3 ans et avant la 2ème hémarthrose, elle est dite secondaire dans toutes les autres situations. Elle doit être mise en place dans un objectif de longue durée (au moins jusqu'à la fin de la phase de croissance). La mise en place d'une prophylaxie secondaire (après plus de 2 hémarthroses ou au-delà de 3 ans) ou tertiaire (après apparition d'une arthropathie) concerne tous les patients hémophiles sévères n'ayant pas bénéficié d'une prophylaxie primaire.

Pour les patients hémophiles modérés ou mineurs, elle peut se discuter au cas par cas en fonction du profil hémorragique du patient. Cette prophylaxie tardive a les mêmes objectifs immédiats et à long terme que la prophylaxie primaire. Aucune circonstance clinique ne contre-indique la prophylaxie secondaire sous-réserve d'une adhésion du patient ou de sa famille.

Son mode de réalisation est variable selon le choix du médicament et ce choix sera toujours le résultat d'une discussion entre l'équipe médicale spécialisée et le patient/sa famille et le résultat d'une prise de décision partagée.

Les options thérapeutiques actuellement disponibles pour conduire cette prophylaxie au long cours dans l'hémophilie A sévère sans inhibiteurs sont :

- **Les concentrés de FVIII** : injections intraveineuses répétées à intervalle régulier, généralement plurihebdomadaires. Le schéma posologique est similaire quelle que soit la spécialité, avec des spécificités sur l'intervalle inter dose qui peut varier (cf. RCP : tous les 2 à 5 jours selon la spécialité). Les indications octroyées par les AMM des FVIII disponibles sont superposables et concernent tous les groupes d'âge.
- **L'emicizumab (HEMLIBRA)** : injections sous-cutanées répétées de manière hebdomadaire, bi-mensuelle ou mensuelle.

L'évaluation et l'adaptation du traitement repose essentiellement sur des critères cliniques. D'après le PNDS hémophilie de 2023, il est aujourd'hui également conseillé de vérifier les valeurs résiduelles de FVIII.

Pour le traitement des saignements survenant chez les patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs, notamment les saignements intercurrents sous prophylaxie par FVIII ou emicizumab, tous les concentrés de FVIII disponibles sont autorisés et peuvent être utilisés.

La prophylaxie et le traitement des saignements survenant dans un contexte peropératoire reposent sur ces mêmes traitements.

D'autres traitements médicamenteux non spécifiques peuvent être utilisés dans certaines situations cliniques : l'antithrombine, qui peut avoir un intérêt pour prévenir ou traiter les manifestations hémorragiques localisées aux tissus riches en activité fibrinolytique c'est-à-dire principalement les muqueuses, et la desmopressine, qui a l'AMM pour le traitement et la correction des accidents hémorragiques chez les patients porteurs d'une HA modérée (FVIII > 5 %).

A noter que la thérapie génique ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) a obtenu une AMM conditionnelle en août 2022 dans le traitement de l'hémophilie A sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII. Celle-ci n'est à ce jour pas encore disponible en France (avis CT favorable à sa prise en charge en date du 6 septembre 2023).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

- ➔ Indication « **Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et/ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible** »

Les situations d'échec (patients insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite) ou d'inéligibilité aux traitements existants (à la fois aux FVIII et à l'emicizumab) sont très rares voire exceptionnelles et difficiles à identifier. Il existe actuellement de nombreux traitements médicamenteux, considérés comme des CCP, pour la prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs, qui sont ceux cités dans le tableau 1 ci-dessous :

• Traitements médicamenteux

Tableau 1. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Facteurs VIII recombinants				
KOGENATE BAYER	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients	01/07/2015	Important	ASMR V

(octocog alfa) Bayer Healthcare	présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	(réévaluation du SMR)		
HELIXATE NEXGEN (octocog alfa) CSL Behring		01/07/2015 (réévaluation du SMR)	Important	ASMR V
ADVATE (octocog alfa) Baxter		16/06/2004 (inscription) 18/01/2006 (extension chez l'enfant < 6 ans)	Important	ASMR V
REFACTO AF (moroctocog alfa) Pfizer		07/07/1999 (avis d'inscription REFACTO) 29/04/2009 (avis d'inscription REFACTO AF)	Important	-
NOVOEIGHT (turoctocog alfa) Novo Nordisk	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	02/04/2014 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V
NUWIQ (simoctocog alfa) Octapharma	Peut être utilisé à tout âge.	22/07/2015 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V
IBLIAS (octocog alfa) CSL Behring		14/12/2016 Inscription	Important	ASMR V
KOVALTRY (octocog alfa) Bayer Healthcare		14/12/2016 Inscription	Important	ASMR V
AFSTYLA (lonoctocog alfa) CSL Behring		05/07/2017 Inscription	Important	ASMR V
ELOCTA (efmoroctocog alfa) Swedish Orphan Biovitrum	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	17/02/2016 Inscription	Important	ASMR V

Facteurs VIII d'origine plasmatique

FACTANE (FVIII de coagulation humain) LFB-Biomédicaments	Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII.	16/10/2013 Inscription	Important	-
OCTANATE (FVIII de coagulation humain) Octapharma	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	04/10/2006 Inscription	Important	ASMR V

Thérapie génique

ROCTAVIAN (Valoctocogene roxaparvovec) BioMarin	Traitement de l'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anti-corps détectables au virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5).	19/07/2023 Inscription	Important	ASMR V
Autres				
HEMLIBRA (Valoctocogene roxaparvovec) BioMarin	Prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère ou modérée sans inhibiteurs anti-facteur VIII. HEMLIBRA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. »	02/10/2019 (extension d'indication)	Important	ASMR IV par rapport aux concentrés de FVIII

A noter que la thérapie génique ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) n'est à ce jour pas prise en charge.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation : JIVI (damoctocog alfa pegol)⁴, ADYNOVI (rurioctocog alfa pégol)⁵, VONCENTO (FVIII de coagulation humain + facteur Von Willebrand)⁶ et EQWILATE (FVIII de coagulation humain + facteur Von Willebrand)⁷ car bien que disposant d'une AMM dans le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A, ils ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication.

• Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

➔ **Indication « Traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa »**

• Traitements médicamenteux

Les traitements considérés comme des CCP sont ceux cités dans le tableau 1 ci-dessus, à l'exception d'HEMLIBRA (emicizumab) et de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec).

• Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

⁴ Avis du 5 juin 2019 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17559_JIVI_PIC_INS_Avis3_CT17559.pdf

⁵ Avis du 10 avril 2019 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16988_ADYNOVI_PIC_INS_Avis3_CT16988.pdf

⁶ Avis du 28 mai 2014 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13234_VONCENTO_INS%20COLL_CT13234_Avis2_POST_Audition.pdf

⁷ Avis du 11 juillet 2018 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16745_EQWILATE_PIC_INS_Avis3_CT16745.pdf

2.3 Couverture du besoin médical

Dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs, le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les options thérapeutiques disponibles (concentrés de FVIII et HEMLIBRA (emicizumab) en prophylaxie et concentrés de FVIII pour traiter les saignements). Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces pour prévenir et traiter les saignements, mieux tolérés, et permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'accès précoce d'ALTUVIO (efanesoctocog alfa) repose essentiellement sur les **résultats finaux de deux études cliniques de phase III non randomisées**, ouvertes, multicentriques, chez des patients atteints **d'hémophilie A sévère sans inhibiteur du facteur VIII et précédemment traités par FVIII** :

- L'étude **XTEND-1⁸**, qui a inclus **159 adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus**, dont l'**objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa**. Une comparaison intra-individuelle avant/après de l'efficacité d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa versus la prophylaxie par FVIII antérieure était prévue au protocole.
- L'étude **XTEND-Kids**, qui a inclus **74 enfants âgés de moins de 12 ans**, dont l'**objectif principal était d'évaluer la tolérance à l'efanesoctocog alfa**.

Les patients de ces 2 études ont ensuite été inclus dans une **étude d'extension (étude XTEND-ed)**, toujours en cours (fin prévue en 2027). Aucun résultat n'a été fourni.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Indication « prophylaxie des saignements »

3.2.1.1 Patients âgés de 12 ans et plus : étude XTEND-1⁹

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, ouverte, non randomisée, multicentrique¹⁰, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa chez des patients âgés de 12 ans et plus, sur deux groupe A (« en prophylaxie ») ou B (« à la demande ») :

- atteints d'hémophilie A sévère (taux de facteur VIII < 1% ou ayant un génotype caractéristique d'une hémophilie sévère),
- prétraités par FVIII (≥ 150 jours d'exposition) en prophylaxie ou à la demande :
 - Pour les patients du groupe A « prophylaxie » : traitement prophylactique par FVIII ou emicizumab pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents,
 - Pour les patients du groupe B « à la demande » : tous devaient rapporter au moins 12 épisodes hémorragiques au cours des 12 mois précédents l'inclusion OU au moins 6 épisodes hémorragiques dans les 6 mois précédents l'inclusion.

⁸ Annette von Drygalski et al., « Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A », *New England Journal of Medicine* 388, n° 4 (26 janvier 2023): 310-18, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209226>.

⁹ Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov : NCT04161495

¹⁰ Etude réalisée dans 19 pays ; 4 centres en France avec 22 patients français.

L'étude comportait 3 périodes :

- Une phase de sélection jusqu'à 8 semaines intégrant une période de wash-out du FVIII,
- Une phase de **traitement en ouvert de 52 semaines pour les 2 groupes**,
- Une phase de suivi de 2 à 3 semaines (uniquement pour les patients qui n'intégraient pas l'étude d'extension XTEND-ed).

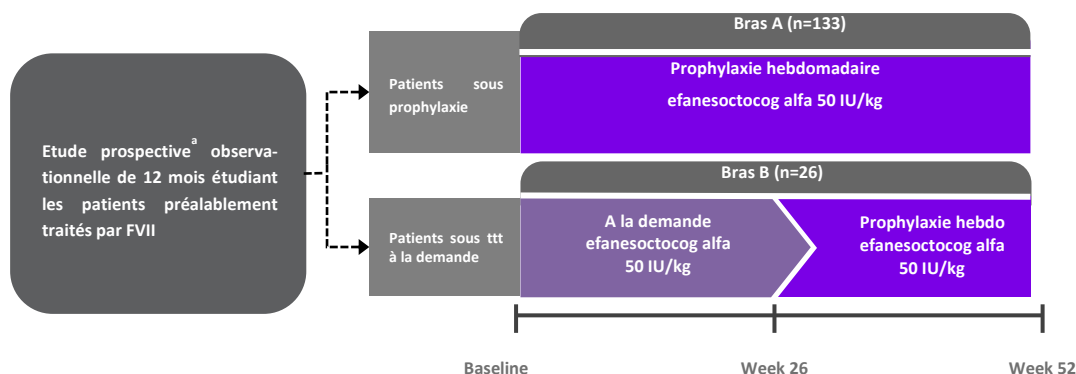


Figure 1. Schéma de l'étude XTEND-1

La durée totale de l'étude **ne devait pas dépasser 63 semaines/patient**.

L'étude a débuté le 19/11/2019 (1er patient inclus) et s'est terminée le 3/02/2022 (dernière visite du dernier patient).

Le protocole prévoyait d'inclure 124 patients¹¹ dans le groupe A dont au moins 75 ayant participé à l'étude observationnelle préalable OBS16221 (données utilisées pour les comparaisons intra-individuelles des patients de ce groupe) et 26 patients dans le groupe B.

Traitements reçus

S'agissant d'une étude non randomisée, la répartition des patients dans l'un des 2 groupes était fonction des modalités de traitement par FVIII avant l'entrée dans l'étude :

- **Groupe A « prophylaxie »** : patients précédemment sous prophylaxie au long cours
 - 1 injection IV par semaine, posologie par injection : 50 UI/kg, sur une durée de 52 semaines,
- **Groupe B « à la demande »** : patients précédemment traités à la demande
 - 1 injection de 50 UI/kg en cas de saignement survenant lors des 26 premières semaines ; puis transition vers un schéma prophylactique à 50 UI/kg, 1 fois par semaine pendant les 26 semaines restantes.

L'administration d'autres FVIII ou d'emicizumab était interdite.

¹¹ La taille de l'échantillon a été estimée sur un critère d'immunogénicité, visant à exclure un risque inacceptable de survenue d'inhibiteurs du FVIII (i.e., 6,8%, seuil déterminé en 2003 par la FDA). En supposant un taux d'abandon de 15 %, un échantillon de 124 patients (groupe prophylaxie) permettait :

- d'avoir une puissance de 90% pour la limite supérieure de l'IC unilatéral de 97,5% pour exclure un TSA supérieur à 6, en considérant qu'un effet thérapeutique cliniquement significatif pouvait être revendiqué si la limite supérieure de l'intervalle de confiance du TSA estimé était ≤ 6 (d'après des simulations réalisées sur un modèle de régression binomiale négatif avec un TSA moyen de 2,9 et un facteur de dispersion de 2,3, valeurs issues d'un essai de phase III sur les FVIII).

- de suivre au moins 104 patients avec une exposition d'au moins 50 jours à efanesoctocog alfa. Si ≤ 2 patients sur 104 patients évaluables développaient un inhibiteur, alors la limite supérieure de l'IC95% excluait 6,8%, seuil déterminé par la FDA en 2003.

Dans les 2 groupes, les épisodes hémorragiques étaient traités avec une dose unique de 50 UI/kg, en milieu hospitalier ou à domicile. Si le saignement ne s'améliorait pas, des doses supplémentaires de 30 ou 50 UI/kg tous les 2 à 3 jours pouvaient être envisagées après avis du centre investigateur.

Un sous-groupe « chirurgie » a été défini afin de suivre tous les patients subissant une intervention chirurgicale majeure¹² après avoir reçu la première dose d'efanesoctocog alfa. Avant l'intervention, le protocole prévoyait que les patients reçoivent une dose de charge pré-opératoire de 50 UI/kg avec la possibilité d'ajuster la dose de manière à maintenir un niveau d'activité FVIII de 100% pendant et après l'opération selon les recommandations.

Population de l'étude

Effectifs

Un total de 170 patients a été sélectionné et 159 ont été inclus dans l'étude (population FAS¹³) :

- **Groupe A « prophylaxie » : n=133, dont 82 issus de l'étude observationnelle OBS16221**
- **Groupe B « à la demande » : n=26, dont 10 issus de l'étude observationnelle OBS16221**

Cinq patients (n=5) (4 dans le groupe A et 1 dans le groupe B) ont présenté des déviations majeures au protocole pouvant impacter l'efficacité et n'ont pas été inclus dans la population Per Protocol, constituée de 154 patients.

Sur les 159 patients inclus, 149 (93,7%) ont terminé l'étude (93,2% dans le groupe A prophylaxie) et 10 (6,3% ; 9 dans le groupe A et 1 dans le groupe B) l'ont arrêtée prématurément, principalement en raison du recours à un traitement non autorisé (n=3 ; 1,9%) ou d'un retrait de consentement (n=3 ; 1,9%). Un seul arrêt, dans le groupe A prophylaxie, a été lié à la survenue d'un événement indésirable.

Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

L'âge médian des patients à l'inclusion était de 35 ans (12-72) et 15,7% étaient âgés entre 12 et 17 ans (34 ans dans le groupe prophylaxie, avec 25 patients (18,8%) âgés entre 12 et 17 ans). Les patients étaient principalement d'origine caucasienne (53,4% dans le groupe prophylaxie).

Tous les patients avaient une hémophilie A sévère. La majorité des patients (n=125/133 ; 78,6 %) n'avait pas d'antécédents familiaux d'inhibiteur du FVIII.

Dans le groupe A prophylaxie :

- **Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques signalés au cours des 12 mois précédant l'étude était de 3,2 (5,4), avec 36,1% des patients (n=44/122 pour lesquels l'information était disponible) qui n'avaient rapporté aucun saignement sur cette période.** Sur cette même période, le nombre moyen d'hémorragies articulaires signalées était de 2,3 (4,5) dans le groupe A (dont hémorragies articulaires spontanées 1,3 (2,5)).
- Le score HJHS (Hemophilia Joint Health Score) total moyen, mesuré sur une échelle de 1 à 124, était de 18,1 (18,4) à l'inclusion, avec 26/133 patients (19,5%) qui avaient signalé au moins une articulation cible.

Traitements antérieurs dans le groupe A prophylaxie

Tous les patients inclus dans le groupe A étaient déjà sous prophylaxie avant l'entrée dans l'étude, dont 80,3% (n=106/133) depuis plus de 12 mois. La fréquence d'administration de leur prophylaxie

¹² Etaient considérées comme des chirurgies majeures toute opération invasive impliquant l'ouverture d'une cavité corporelle (exemples : abdomen, thorax, crâne), les opérations sur articulations, un prélèvement d'organe, une extraction dentaire de molaires ou d'au moins 3 dents non molaires, une modification opératoire de l'anatomie classique, l'atteinte et franchissement des barrières mésenchymateuses (plèvre, péritoine et dure mère).

¹³ Population Full Analysis Set (FAS) : ensemble des patients assignés à l'un des deux groupes de traitement et ayant reçu une dose de traitement. Les analyses d'efficacité ainsi que la description des caractéristiques des patients étaient réalisées dans cette population.

était de 2x/semaine pour 37,6% des patients, 3x/semaine pour 19,5% et tous les 2 jours pour 18,0%. Une minorité recevait déjà une prophylaxie hebdomadaire (4,5%) ou tous les 5 jours (3,8%).

Parmi les patients du groupe A prophylaxie, 83,5% (n=106/133) avaient déjà reçu un FVIII recombinant, 65,4% (n=83/133) un FVIII dérivé du plasma et 4,7% (n=6/133) de l'emicizumab.

Durée et modalités de traitement dans l'étude

Tous les patients (n=159 ; 100%) de l'étude ont reçu au moins une dose d'efanesoctocog alfa ; 95,6% (n=152) ont été traités pendant au moins 39 semaines et 61,6% (n=98) pendant au moins 52 semaines.

La durée moyenne (ET) de traitement a été de 49,64 (8,34) semaines : 49,76 (8,74) dans le groupe A et 26,13 (1,21) dans le groupe B au titre du « traitement à la demande » et 22,89 (6,00) au titre du « traitement prophylactique ».

Parmi les 159 patients ayant reçu au moins une dose d'efanesoctocog alfa, 72,3% (n=115) ont eu une durée d'exposition d'au moins 50 jours (86,5% dans le groupe A prophylaxie, avec un nombre total médian d'injections par participant de 53 (min-max : 2-63)).

L'intervalle moyen (ET) entre les injections était de 7,01 (0,26) jours pour le traitement prophylactique (patients du groupe A ou 2ème partie du groupe B) et la dose moyenne de 51,28 (2,13) UI/kg.

Le taux d'observance posologique moyen (défini comme le nombre de doses prises entre 80 % et 125 % de la dose à l'étude [50 UI/kg] sur le nombre total des doses prises) était de plus de 99 % dans les deux groupes.

Critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le **taux de saignements annualisé (TSA)¹⁴ dans le groupe A « prophylaxie », défini par le nombre de saignements ou symptômes traités par un facteur de coagulation** et répondant aux critères modifiés de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH).

Les saignements et les traitements reçus étaient renseignés par les patients eux-mêmes via le dispositif électronique (ePD) et étaient revus avec l'investigateur lors des visites de suivi. Ces éléments pouvaient y être renseignés jusqu'à 7 jours après leur survenue. Un saignement dans les 72 heures suivant un premier épisode hémorragique et au même endroit ne devait pas être enregistré comme un nouvel épisode hémorragique.

L'analyse principale prévoyait d'estimer le TSA moyen avec un IC unilatéral à 97,5% (loi binomiale négative). Si la limite supérieure de l'IC était $\leq$ à 6, le traitement prophylactique hebdomadaire était considéré comme permettant un contrôle adéquat des saignements. La population d'analyse principale était la population FAS. Des analyses de sensibilité ont été réalisées dans la population Per Protocol.

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (séquence hiérarchique) étaient :

- **Comparaison intra-individuelle des TSA moyens appariés** dans le groupe A « prophylaxie » : **non-infériorité** versus TSA traités historique sous prophylaxie par FVIII,

¹⁴ Le TSA a été calculé à l'aide de la formule suivante : TSA traités (taux de saignements traités annualisé) = nombre de saignements traités/nombre de jours au cours de la période d'efficacité * 365,25.

- **Comparaison intra-individuelle des TSA moyens appariés** dans le groupe A « prophylaxie » : **supériorité** versus TSA traités historique sous prophylaxie par FVIII,
- Evolution du score de santé physique Haem-A-QoL¹⁵ (uniquement si patients âgés ≥17 ans) entre la semaine 52 et l'inclusion (groupe A « prophylaxie »)
- Evolution du score PROMIS Intensité de la douleur 3a¹⁶ (groupe A « prophylaxie »)
- Evolution du score de santé articulaire « Hemophilia Joint Health Score » (HJHS¹⁷) entre la semaine 52 et l'inclusion (groupe A « prophylaxie »)

Les données de l'étude 242HA201/OBS16221 ont été utilisées pour réaliser les comparaisons intra-individuelles des TSA entre la période de traitement prophylactique hebdomadaire par efanesoctocog alfa et la période antérieure de traitement prophylactique par FVIII. Ces comparaisons intra-individuelles ont été réalisées sur la population Per-Protocol et sur la population FAS (analyse supportive) :

- Les comparaisons portaient sur les patients du groupe A « prophylaxie » qui avaient au moins 6 mois de participation dans l'étude et au moins 6 mois de données historiques sur le traitement prophylactique recueillies dans l'étude observationnelle 242HA201/OBS16221.
- **La non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'IC unilatéral à 97,5 % était inférieure à 4 (population PP).** La marge de non-infériorité a été estimée sur la base de l'effet de traitement connu entre le traitement à la demande et le traitement prophylactique. Une méta-analyse des études d'enregistrement de phase 3 pour les autres FVIII recombinants comprenant à la fois des groupes de traitement à la demande et de traitement prophylactique a été réalisée¹⁸.
- Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité était testée à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative. **La supériorité était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % du rapport des TSA appariés était inférieure à 1 (population FAS).**

L'évaluation par l'investigateur/le chirurgien de la réponse hémostatique au traitement en cas de chirurgie faisait partie des critères de jugement considérés comme exploratoires car évaluée sans méthode de contrôle du risque alpha. Il était prévu d'inclure un minimum de 10 interventions chirurgicales réalisées chez au moins 5 patients, quel que soit le groupe de traitement.

Amendements au protocole

¹⁵ Ce questionnaire permet l'évaluation de la qualité de vie des adultes atteints d'hémophilie et âgés de ≥ 17 ans. Il comprend 46 items répartis en 10 domaines, à savoir la santé physique, le ressenti, l'opinion de soi, le sport et les loisirs, le travail et l'école, la gestion de l'hémophilie, le traitement, l'avenir, la planification familiale, la vie de couple et la sexualité. L'une des réponses suivantes est apportée pour chaque item : « jamais », « rarement », « parfois », « souvent » ou « tout le temps » (score maximal non précisé dans le dossier du laboratoire).

¹⁶ Le score PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) comporte un outil d'évaluation de l'intensité de la douleur sur une échelle de Likert à 5 niveaux. L'outil PROMIS-SF d'évaluation de l'intensité de la douleur comporte 3 questions sur la douleur ressentie par le patient au cours des 7 derniers jours, auxquelles les réponses suivantes peuvent être apportées : « absence de douleur », « douleur légère », « douleur modérée », « douleur sévère » ou « douleur très sévère » (score maximal non précisé dans le dossier du laboratoire).

¹⁷ Score permettant d'évaluer l'état articulaire du patient à partir de 6 articulations (cheville gauche, cheville droite, coude gauche, coude droit, genou gauche, genou droit) qui sont cotées en fonction de gonflement, durée du gonflement, atrophie musculaire, crépitements au mouvement, perte de flexion, perte d'extension, douleurs articulaires et la force. Le score varie de 0 à 124 ; le score le plus élevé est le plus grave.

¹⁸ Au total, 12 études répondant à 6 des 7 critères de recherche ont été identifiées, et 5 d'entre elles ont été exclues car elles ne comportaient pas de bras de traitement à la demande (7^{ème} critère de recherche). Les 7 études ont été jugées appropriées pour être incluses dans la méta-analyse. En utilisant la limite inférieure de l'IC de l'estimation de l'effet du traitement (= différence moyenne des TSA entre les bras prophylaxie et traitement à la demande) et une approche à marge fixe pour maintenir une part substantielle (85%) de l'effet du traitement, une marge de non-infériorité de 4 a été définie (27 saignements par an x 0,15 = 4).

Le protocole initial a été modifié à plusieurs reprises en cours d'étude, avant le gel de la base de données, avec notamment :

- L'ajout d'une méthode statistique permettant le contrôle de l'inflation du risque alpha pour les tests portant sur les critères secondaires ;

Résultats sur le critère de jugement principal

Dans le groupe A sous prophylaxie, le TSA médian (saignements traités) a été de 0,00 (intervalle interquartile : 0,00 à 1,04) et le **TSA moyen a été estimé à 0,71 (IC95% [0,52 ; 0,97])**. **Conformément au protocole, l'efficacité d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa pour prévenir les saignements a ainsi été démontrée** (limite de IC unilatéral à 97,5% du TSA moyen $\leq$ 6). A titre informatif, le TSA moyen dans le groupe B traité à la demande était de 21,41 (IC95% [18,81 ; 24,36]).

Dans le groupe A prophylaxie également :

- **86 (64,7%) patients n'ont rapporté aucun saignement traité** et 131 (98,5%) plus 5 saignements par an,
- Le TSA moyen estimé pour les saignements articulaires a été de 0,51 (IC95% [0,36 ; 0,72]) et le TSA moyen pour l'ensemble des saignements (traités ou non) de 1,11 (IC95% [0,83 ; 1,48]).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Comparaisons intra-individuelles des TSA dans le groupe A « prophylaxie » versus données historique sous prophylaxie par FVIII

Ces analyses n'ont pas inclus l'ensemble des patients du groupe A :

- **non-infériorité : 77 patients, soit 57,9% des patients du groupe A prophylaxie et 93,9% (n=77/82) des patients issus de l'étude OBS16221,**
- **supériorité : 78 patients, soit 58,6% des patients du groupe A prophylaxie et 95,1% (n=78/82) des patients issus de l'étude OBS16221.**

La non-infériorité du traitement prophylactique par efanesoctocog alfa par rapport à la prophylaxie historique par FVIII a été démontrée sur le TSA moyen avec une différence moyenne estimée à -2,30 (IC95% [-3,49 ; -1,11] ; population PP) saignements traités par an : 2,99 (IC95% : 2,03 ; 4,42) sous prophylaxie antérieure par FVIII versus 0,69 (IC95% : 0,43 ; 1,12) sous prophylaxie par efanesoctocog alfa (borne supérieure de l'IC97,5% unilatérale inférieure au seuil prédéfini de 4 saignements/an). Les résultats ont été similaires dans la population FAS.

La non-infériorité ayant été démontrée, et conformément au protocole, **la supériorité a été testée et démontrée par rapport à la prophylaxie historique par FVIII** avec un rapport des TSA estimés de 0,23 (IC95% [0,13 ; 0,42] ; $p < 0,0001$; population FAS) (borne supérieure de l'IC97,5% unilatérale inférieure au seuil prédéfini de 1).

Score Haem-A-QoL Santé physique et score PROMIS douleur 3a (groupe A prophylaxie)

- **Le questionnaire Haem-A-QoL n'était adressé qu'aux patients de 17 ans et plus (n=104/133).** Au total, l'analyse a porté sur 94,2% (n=98/104) de cette population, soit 73,7% (n=98/133) des patients inclus dans le groupe prophylaxie. Une amélioration moyenne de -6,74 points (IC95% [-10,13 ; -3,36] ; $p = 0,0001$) entre l'inclusion et la semaine 52 a été démontrée, avec un score de 37,02 ($\pm 23,83$) à l'inclusion versus 29,66 ($\pm 23,40$).
- **Le questionnaire PROMIS douleur 3a était adressé à l'ensemble des patients.** Au total, l'analyse a porté sur 89,5% (n=119/133) des patients inclus dans le groupe prophylaxie. Une

amélioration de – 0,21 point (IC95% [-0,41 ; -0,02] ; p = 0,028) entre l'inclusion et la semaine 52 a été démontrée, avec un score de 2,47 (±1,15) versus 2,21 (±1,21).

Ces analyses ne permettent pas de conclusions formelles du fait de limites importantes, en particulier le schéma ouvert de l'étude qui est une source de biais d'évaluation majeure dans la mesure de critères subjectifs rapportés par les patients et l'absence d'éléments déposés permettant de conclure sur la pertinence clinique pour le patient des différences observées.

Santé articulaire : score HJHS (Hemophilia Joint Health Score) (groupe A prophylaxie)

L'analyse a porté sur 75,9% (n=101/133) des patients inclus dans le groupe prophylaxie. Le score moyen à l'inclusion était de 18,1 (n=116) et de 16,5 à la semaine 52 (n=110), soit une diminution moyenne de -1,54 point (IC95% [-2,70 ; -0,37]) (p=0,010) sur une échelle variant de 0 à 124.

Résultats exploratoires

Données dans le sous-groupe de patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure

Quatorze (n=14) interventions chirurgicales majeures ont été réalisées chez 13 patients (12 dans le groupe A et 1 dans le groupe B, 1 patient a subi 2 interventions). L'évaluation a eu lieu sur 12 interventions (exclusion de 2 interventions chez 2 patients du groupe A réalisées après l'administration de la dernière dose d'efanesoctocog alfa). Au total, 11/12 interventions ont nécessité une seule injection pré-opératoire d'efanesoctocog alfa.

L'investigateur a considéré que la réponse hémostatique du patient sous efanesoctocog alfa était excellente pour les 12 interventions (100%).

Taux d'activité du FVIII

Un total de 103 sur 133 patients disposait de données d'activité du FVIII à 7 jours de la dernière injection d'efanesoctocog alfa¹⁹. Parmi eux, 102 (99%) avaient des taux moyens d'activité du FVIII > 5% sept jours après l'administration, dont 86 (83,5%) un taux moyen > 10%, et 1 patient avec un taux moyen compris entre 1 et 5%.

A l'état d'équilibre, une activité du facteur VIII normale à presque normale (> 40 UI/dL) a été maintenue pendant une durée moyenne (ET) de 86,6 (16,9) heures, soit 3,6 (0,7) jours, après la première injection.

3.2.1.2 Patients âgés de moins de 12 ans : étude XTEND-Kids²⁰

Objectif et schéma de l'étude

L'étude a débuté le 19/02/2021 (1er patient inclus) et s'est terminée le 18/10/2023 (dernière visite du dernier patient). L'analyse finale présentée correspond au gel de base du 9/02/2023, avec un rapport daté du 11/05/2023.

Il s'agit d'une étude de phase III, non comparative, mono-bras, multicentrique²¹, dont l'**objectif principal était d'évaluer la tolérance** d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa chez des **patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans prétraités** :

¹⁹ L'obtention de niveaux d'activité du FVIII est basée sur la moyenne des taux résiduels (c.-à-d. à 168h de l'administration) de chaque visite prévue (S4, S13, S26, S39, S52/EOS/ET) en utilisant le test de coagulation en une étape basé sur l'aPTT. Les prélèvements effectués à plus de 168 +/-5 heures de la dose précédente ont été exclus de cette analyse.

²⁰ Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov : NCT04759131.

²¹ Etude réalisée dans 15 pays ; 3 centres en France.

- atteints d'hémophilie A sévère (**taux de facteur VIII < 1% ou ayant un génotype caractéristique d'une hémophilie sévère**),
- **prétraités par FVIII en prophylaxie ou à la demande** (≥ 150 jours d'exposition pour les patients âgés de 6 à <12 ans et ≥ 50 jours pour les patients âgés < 6 ans),
- d'un poids ≥ 10 kg.

L'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire de l'étude.

Les patients avec antécédents de test d'inhibition du FVIII positif, ou test positif ($\geq 0,6$ BU/ml) lors de la phase de sélection et ceux ayant été traités par emicizumab dans les 20 semaines précédant la phase de sélection ne pouvaient pas être inclus.

L'étude comportait une phase de **traitement en ouvert de 52 semaines de 2 cohortes d'enfants** (<6 ans et 6 à <12 ans).

La durée totale de l'étude **ne devait pas dépasser 63 semaines/patient**.

Traitements reçus

Tous les patients recevaient d'efanesoctocog alfa à une dose de 50 UI/kg IV une fois par semaine pendant 52 semaines.

L'administration d'autres FVIII ou d'emicizumab était interdite.

Dans les 2 groupes, les épisodes hémorragiques étaient traités avec une dose unique de 50 UI/kg, en milieu hospitalier ou à domicile. Si le saignement ne s'améliorait pas, des doses supplémentaires de 30 ou 50 UI/kg pouvaient être envisagées après avis du centre investigateur.

Population de l'étude

Effectifs

Le protocole prévoyait d'inclure 65 patients pour avoir au moins 50 patients (25 âgés de <6 ans et 25 âgés de 6 à <12 ans) terminant les 52 semaines de traitement et ainsi obtenir au moins 50 jours d'exposition. Le nombre de patients à inclure a ensuite été augmenté de 65 à 75 patients de manière à obtenir un nombre suffisant de patients disposant d'un profil pharmacocinétique évaluable, et en accord avec le PIP. Le nombre de sujets à inclure s'est fondé sur des éléments cliniques plutôt que statistiques.

Au total, **74 patients ont été inclus dans l'étude XTEND-Kids et ont reçu au moins une dose de traitement** : 38 dans la cohorte âgée <6 ans et 36 dans la cohorte âgée de 6 à <12 ans. Ils constituent la population FAS et de tolérance.

Soixante-douze (n=72 ; 97,3%) patients ont terminé l'étude et 2 (2,7%) l'ont arrêtée prématurément, tous âgés < 6 ans, en raison d'une peur extrême de la prise de sang (n=1) et en raison d'un test positif aux inhibiteurs du FVIII à l'inclusion (n=1).

Une déviation majeure au protocole a été rapportée pour 41,9% des patients (n=31/74), aucune n'a été considérée comme impactant l'évaluation de l'efficacité. Les déviations étaient principalement liées à la non-réalisation des visites/appels prévus au protocole (13,5%), la non-complétion des questionnaires PRO (9,5%), au consentement (9,5%) et à la collecte des données de tolérance (8,1%).

Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Tous les patients étaient des garçons, avec un âge moyen de 6 ans (min-max : 1,4 -11). Dans la cohorte < 6 ans, l'âge moyen était de 3,7 ans ; dans la cohorte 6 à < 12 ans, il était de 8,4 ans.

A l'inclusion, 71 patients (95,9%) avaient une activité du FVIII <1 % (historique documenté) et les 3 patients restants avaient des taux de FVIII <1 % lors de la visite de dépistage et un génotype connu

pour produire une hémophilie A sévère. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 0,50 ans, allant de 0 à 4 ans.

La majorité des patients (57 [77%]) n'avait pas d'antécédents familiaux d'inhibiteurs.

Au cours des 12 mois précédant l'inclusion :

- **Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques chez les patients sous traitement prophylactique était de 2,1 ($\pm 4,2$) ;**
- **38,6% (n=27/122 pour lesquels l'information était disponible) n'ont signalé aucun épisode hémorragique** et 39 (55,7%) ont présenté 1 à 5 épisodes hémorragiques. Un patient de la cohorte < 6 ans a présenté 11 épisodes hémorragiques articulaires (causalité inconnue) et un patient de la cohorte 6 à <12 ans a présenté 32 épisodes hémorragiques (30 étaient des hémorragies articulaires dont 7 traumatiques) ; tous deux suivaient un régime prophylactique préalable à l'étude ;
- Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques articulaires était de 1,1 ($\pm 3,9$).

Traitements antérieurs

Tous les patients étaient prétraités par FVIII selon un schéma prophylactique à l'inclusion à l'exception d'un patient de la cohorte 6 à <12 ans qui avait un schéma à la demande.

La fréquence d'administration de leur prophylaxie au moment de l'inclusion était de 2x/semaine pour 46,6% des patients, 3x/semaine pour 23,3% et tous les 2 jours pour 15,1%. Seul 1 patient recevait déjà une prophylaxie hebdomadaire (2,6%). La prophylaxie était conduite par EFMOROCTOCOG ALFA pour 51,4% des patients.

Seul 1 patient avait déjà reçu de l'emicizumab avant l'étude.

Durée et modalités de traitement dans l'étude

Tous les patients (n=74) de l'étude ont reçu au moins une dose d'efanesoctocog alfa ; 66 (89,2%) ont été exposés au moins 50 jours dans la cohorte < 6 ans et 35 (97,2%) dans la cohorte 6 à 12 ans. **La durée moyenne d'exposition a été de 52,5 semaines.**

La durée moyenne (ET) de traitement (calculée à partir de la date de la 1ère administration jusqu'à la date de la dernière) a été de 51,08 semaines (6,15) : 49,80 (8,40) semaines dans la cohorte < 6 ans et 52,43 (0,85) dans la cohorte 6 à <12 ans.

L'intervalle moyen (ET) entre les injections était de 7,00 (0,08) jours pour le traitement prophylactique et la dose moyenne hebdomadaire de 55,03 (4,29) UI/kg.

Le taux d'observance posologique moyen (défini comme le nombre de doses prises entre 80% et 125% de la dose à l'étude [50 UI/kg] sur le nombre total des doses prises) était de 97,98%.

Critères de jugement

Les analyses conduites sont uniquement descriptives. Les résultats sont présentés dans chaque cohorte d'âge (<6 ans et 6 à <12 ans) et dans l'ensemble de la population (population générale), sauf pour les résultats de qualité de vie (≥ 4 à 7 et 8 à <12 ans).

Critère de jugement principal

Le critère principal de jugement, qui évaluait la tolérance, était le taux d'apparition d'inhibiteurs (cf. paragraphe 3.3).

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires incluait des critères d'évaluation de l'efficacité, notamment :

- Taux de saignements traités annualisé (TSA), calculé par un modèle binomial négatif
- Pourcentage de patients maintenant l'activité FVIII au-delà de valeurs prédéfinies
- Résolution de saignements dans des articulations cibles
- Efficacité en situation peropératoire

Résultats d'efficacité exploratoires

Taux annualisé de saignements traités

Le taux moyen annualisé de saignements traités estimé a été de 0,89 (IC95% [0,56 ; 1,42]) (cf. Tableau 2 : Etude XTEND-Kids- Synthèse du TSA (critère de jugement secondaire), population FAS

Sur les 74 patients, 47 (63,5%) avaient un TSA=0 et 25 (33,8%) un TSA compris entre 0 et 5. A noter que 2 patients de la cohorte 6 à <12 ans ont eu un TSA plus élevé (7,2 et 21,4²²).

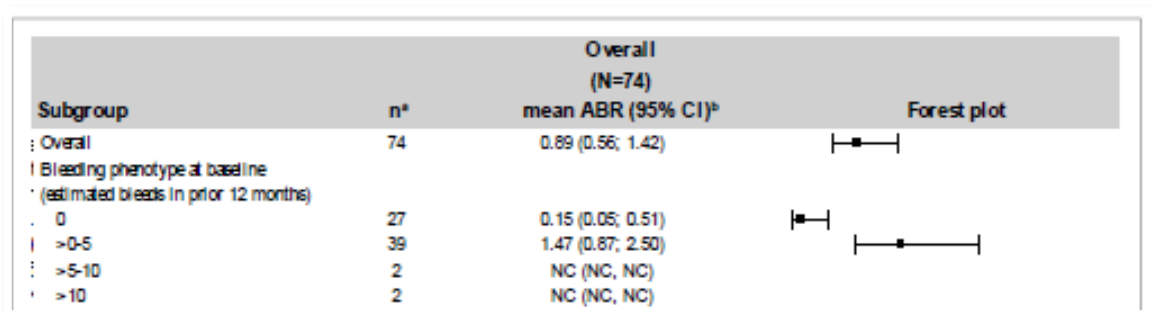
Tableau 2 : Etude XTEND-Kids- Synthèse du TSA (critère de jugement secondaire), population FAS

	2 cohortes		
	<6 ans (N=38)	6 à <12 ans (N=36)	Total (N=74)
Nombre de saignements traités	17	47	64
Taux annualisé de saignement (TSA) traités			
Moyenne (ET)	0,46 (0,70)	1,32 (3,66)	0,88 (2,62)
Médiane	0	0	0
TSA =0, n (%)	24 (63,2)	23 (63,9)	47 (63,5)
>0-5, n (%)	14 (36,8)	11 (30,6)	25 (33,8)
>5-10, n (%)	0	1 (2,8)	1 (1,4)
>10-20, n (%)	0	0	0
>20, n (%)	0	1 (2,8)	1 (1,4)
Taux annualisé de saignement (TSA) traités estimé			
Moyenne (IC95%)	0,48 (0,30 ; 0,77)	1,33 (0,64 ; 2,76)	0,89 (0,56 ; 1,42)

Les analyses en sous-groupe suggèrent un TSA plus élevé chez les patients ayant un phénotype hémorragique plus sévère à l'inclusion. A noter qu'aucun test d'interaction n'a été réalisé (cf. Figure 2. Etude XTEND-Kids : forest-plot du TSA dans les analyses en sous-groupe.

²² Patient ayant rapporté 3 saignements traumatiques articulaires (2 à la hanche, 1 au poignet), pour lesquelles l'investigateur a appliqué le protocole local du centre en intensifiant le traitement à 2-3 injections par semaine pendant plusieurs semaines (sans consulter le promoteur). Le plan d'analyse statistique associait chaque injection de traitement entre J3 et J6 à un nouveau saignement traité.

Figure 2. Etude XTEND-Kids : forest-plot du TSA dans les analyses en sous-groupe



Niveaux d'activité du FVIII

Les données à 7 jours de la dernière injection d'efanesoctocog alfa étaient disponibles pour 61 patients (83,6% des patients traités) :

- 100% avaient des taux moyens > 3%,
- 86,9% avaient des taux moyens > 5% (75% dans la cohorte < 6 ans et 100% chez les 6 à 12 ans).

A l'état d'équilibre, une activité du facteur VIII normale à presque normale (> 40 UI/dL) a été maintenue pendant une durée moyenne (ET) de 72,2 heures, soit 3 jours, après la première injection.

Données dans le sous-groupe de patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure

Deux patients de la cohorte <6 ans ont subi 2 opérations chirurgicales majeures durant l'étude. Il s'agissait d'une extraction dentaire et d'une circoncision.

Le niveau d'activité du FVIII le jour de l'intervention chirurgicale (échantillon pré-dose) a été de 32,7% pour un patient et de 59,5% pour le second. La dose d'efanesoctocog alfa, administrée en pré-opératoire, a été de respectivement 61,9 UI/kg et de 60,4 UI/kg. Deux jours après l'intervention chirurgicale, une deuxième dose à 37,1 UI/kg a été administrée au patient ayant subi une chirurgie dentaire. Les deux patients ont ensuite repris la dose prophylactique hebdomadaire à 50 UI/kg.

L'évaluation par l'investigateur/chirurgien de la réponse hémostatique a été jugée excellente pour les deux patients ; aucun patient n'a reçu d'autres traitements hémostatiques pour ces opérations.

3.2.2 Indication « traitement des saignements intercurrents sous efanesoctocog alfa »

Les résultats disponibles dans cette indication sont uniquement descriptifs.

3.2.2.1 Patients âgés de 12 ans et plus : étude XTEND-1

Au total, 362 saignements ayant nécessité l'administration d'efanesoctocog alfa ont été rapportés, dont 94 saignements intercurrents sous prophylaxie par efanesoctocog alfa :

- 86 dans le groupe A,
- 8 dans le groupe B lors de la période sous prophylaxie.

La quasi-totalité de ces saignements ont été contrôlés par une seule injection d'efanesoctocog alfa (94,2% (n=81/86) dans le groupe A et 100% dans le groupe B) et avec une dose totale moyenne de respectivement 49,95 UI/kg et 51,74 UI/kg. Dans le groupe A, 2 injections ont été nécessaires pour 4 saignements et 3 injections pour 1 saignement.

Au total, le patient a jugé l'efficacité du traitement par efanesoctocog alfa²³ :

- Groupe A : bonne ou excellente pour 82,2% (n=60/73) des injections pour lesquelles l'information était disponible (évaluation non disponible pour 20,7% des injections (n=19/92)), modérée pour 13,7% et absente dans 3 cas ;
- Groupe B : bonne ou excellente pour 100% des injections pour lesquelles l'information était disponible (évaluation non disponible pour 25,0% (n=2/8)).

3.2.2.2 Patients âgés de moins de 12 ans : étude XTEND-Kids

Au total, 64 saignements ayant nécessité l'administration d'efanesoctocog alfa ont été rapportés sous prophylaxie par efanesoctocog alfa.

Le nombre moyen (ET) d'injections par saignement a été de 1,25 (0,62) et le nombre médian (min-max) de 1,00 (1,0-4,0). Les saignements ont été contrôlés avec une dose totale moyenne de 63,02 UI/kg d'efanesoctocog alfa par saignement et la majorité des saignements a nécessité une seule injection d'efanesoctocog alfa (81,3% ; n=52/64). Deux injections ont été nécessaires pour 15,6% (n=10/64) des saignements et 4 injections pour 3,1% (n=2/64 chez un même patient) des saignements.

Le patient ou son soignant a jugé l'efficacité du traitement bonne ou excellente pour 97,5% (n=39/40) des injections administrées pour lesquelles l'information était disponible (évaluation non disponible pour 48,8% des injections soit 39/80).

3.2.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études XTEND-1 et XTEND-Kids :

- **Dans l'étude XTEND-1**, la qualité de vie a été analysée dans des analyses hiérarchisées à partir du sous-score de santé physique du questionnaire Haem-A-QoL (cf. paragraphe 3.2.1.1), uniquement chez les patients de 17 ans et plus du groupe A sous prophylaxie. Une diminution statistiquement significative du score (en faveur d'une amélioration) a été mise en évidence entre l'inclusion et la semaine 52.
- **Dans l'étude XTEND-Kids**, la qualité de vie a été analysée à titre exploratoire à l'aide des questionnaires Haem-A-QoL adressés aux enfants de ≥ 4 à 7 ans (16 items) et de 8 à <12 (35 items).

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats en raison notamment du schéma ouvert des études qui est une source de biais d'évaluation majeure dans la mesure de critères subjectifs rapportés par les patients, de l'absence d'éléments fournis permettant de conclure sur la pertinence clinique pour le patient des différences observées, et pour l'étude XTEND-Kids du caractère descriptif et exploratoire des analyses.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Résumé du profil de tolérance issu du RCP

La fréquence des effets indésirables est basée sur des études cliniques de phase III portant sur 277 patients précédemment traités (PPT) atteints d'hémophilie A sévère, dont 161 (58,2 %) étaient des adultes (âgés de 18 ans et plus), 37 (13,4 %) étaient des adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) et 79 (28,5 %) étaient des enfants de moins de 12 ans.

²³ Evaluation sur une échelle à 4 points : excellente, bonne, modérée ou nulle, selon la classification ISTH.

Des effets indésirables liés au médicament (EIM) ont été signalés chez 105 (37,9%) des 277 patients traités recevant une prophylaxie de routine ou traités à la demande. Les EIM identifiés sont les suivants :

- EI très fréquents ($\geq 1/10$) : céphalées²⁴ et arthralgies ;
- EI fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : vomissements, eczéma, rash²⁴, urticaire²⁴, douleurs dans les extrémités, douleurs dorsales et fièvre ;
- EI peu fréquents : réaction au site d'injection²⁴.

Il n'a pas été observé de différence de survenue d'EI selon l'âge, i.e. entre les populations de patients adultes et pédiatriques.

Immunogénicité

L'apparition d'inhibiteurs dirigés contre ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) n'a pas été détectée lors des essais cliniques.

Au cours des essais cliniques de phase III (durée médiane du traitement de 96,3 semaines), 1,4 % (n=4/276) des patients évaluable ont développé des anticorps anti-médicament (AAM) apparus au cours du traitement de façon transitoire. Aucun signe d'impact des AAM sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité n'a été observé.

3.3.2 Données issues de l'étude XTEND-1

La population de tolérance est constituée des 159 patients inclus ayant reçu au moins une injection d'efanesoctocog alfa.

Cent cinquante-quatre patients (n=154, 96,9%) ont été traités pendant au moins 26 semaines et 98 (61,6 %) patients pendant au moins 52 semaines. L'exposition moyenne totale au traitement était de 48,4 jours (2 à 63) et 115 (72,3%) patients avaient au moins 50 jours d'exposition.

Événements indésirables (EI) les plus fréquents

Sur les 159 patients de la population de tolérance, 77,4% (n=123/154) ont rapporté au moins un EI avec un total de 394 EI déclarés : 81,2% des patients du groupe A sous prophylaxie et 46,2% de ceux du groupe B traités à la demande.

Les EI les plus fréquents ont été ($> 5\%$ des patients dans l'un des groupes) :

- maux de tête : 19,5% sous prophylaxie (groupe A) et 19,2% sous traitement à la demande,
- arthralgies : 18,8% et 3,8%,
- douleurs dorsales : 6,0% et 3,8%,
- fatigue : 5,3% et 0%,
- chute : 7,5% et 0%.

EI grave (EIG)

Quinze patients (n=15 ; 9,4%) ont déclaré un total de 18 EIG :

- Groupe A prophylaxie : 13 patients (9,8%) ont rapporté un total de 16 EIG,
- Groupe B : 2 patients (7,7%) ont rapporté un total de 2 EIG.

Une arthropathie hémophilique a été rapportée chez 2 (1,3%) patients et tous les autres EIG ont été signalés chez 1 (0,6%) patient. Les EIG ont été évalués par l'investigateur comme non liés au

²⁴ Céphalées, y compris migraine ; rash, y compris éruption maculo-papuleuse ; urticaire, y compris urticaire papuleuse ; réaction au site d'injection, y compris hématome au site d'injection et dermatite au site d'injection.

traitement, à l'exception d'une diminution des lymphocytes CD4 chez un patient ayant des antécédents de VIH.

Un décès est survenu dans le groupe B (carcinome pancréatique métastatique), considéré comme non lié au traitement d'après l'investigateur.

El conduisant à un arrêt de traitement

Deux EI graves survenus chez 2 patients du groupe A (1,3%) ont conduit à l'arrêt du traitement :

- diminution des lymphocytes CD4 chez un patient ayant des antécédents de VIH,
- fracture combinée tibia-péroné : arrêt en raison de l'utilisation d'un autre produit FVIII (médicament interdit au protocole).

Immunogénicité

A l'inclusion, 6,9% (n=11/159) des patients inclus avaient eu des échantillons positifs pour les anticorps anti-médicaments (AAM). Une caractérisation a montré que les échantillons étaient positifs contre le FVIII chez 3 patients, contre le polypeptide XTEN chez 2 patients et contre le Fc chez 1 patient ; aucun n'était positif contre le D'D3.

Le pourcentage de patients ayant présenté une réponse AAM sous traitement (c'est-à-dire des AAM renforcés ou induits par le traitement) a été de 2,5 % (n=4), tous dans le bras B (1 cas d'AAM renforcés, 3 cas d'apparition d'AAM). Il s'agissait d'AAM transitoires dans tous les cas. Une caractérisation plus poussée a montré que les échantillons étaient positifs contre le FVIII chez 2 participants, et positifs contre le polypeptide XTEN, le Fc ou le D'D3 chez 1 participant chacun.

Autres événements d'intérêt particulier

Aucun inhibiteur anti FVIII n'a été détecté et il n'y a eu aucun EI grave de type réaction allergique, anaphylaxie ou événements thromboemboliques.

3.3.3 Données issues de l'étude XTEND-Kids

La population de tolérance est constituée des 74 patients inclus ayant reçu au moins une injection d'efanesoctocog alfa. Pour rappel, 31 (81,6%) ont été exposés 50 jours ou plus dans la cohorte < 6 ans et 35 (97,2%) dans la cohorte 6 à <12 ans. La durée moyenne d'exposition a été de 52,5 semaines.

Taux d'apparition d'inhibiteurs du facteur FVIII²⁵ : critère principal de jugement de l'étude

Aucun inhibiteur du FVIII n'a été détecté dans l'étude. Les incidences de développement d'inhibiteurs du FVIII ont été de : 0% (IC95% [0,0 ; 4,9]) chez tous les patients (n=74) ; 0% (IC95% [0,0 ; 5,5]) chez les patients avec une exposition au traitement ≥ 50 jours (n=65).

Événements indésirables (EI) les plus fréquents

Sur les 74 patients de la population de tolérance, 62 (83,8 %) ont rapporté au moins un EI avec un total de 255 EI déclarés :

- 33 (86,8%) patients de la cohorte d'âge < 6 ans ont présenté 146 EI,
- et 29 (80,6%) patients de la cohorte de 6 à < 12 ans ont présenté 108 EI.

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5% des patients) ont été : test positif au SARS-CoV-2 et infections des voies respiratoires supérieures (14,9% chacun), pyrexie (12,2%), présence d'un COVID-19 asymptomatique 19 (9,5%), gastroentérite virale, traumatisme crânien et rhinopharyngite (8,1% chacun), arthralgies, douleurs dans les extrémités et vomissements (6,8% chacun), contusion,

²⁵ Défini comme un premier résultat positif au test >0,6 BU/mL confirmé par un deuxième résultat provenant d'un échantillon séparé, prélevé 2 à 4 semaines suivant la date à laquelle l'échantillon initial a été prélevé.

diarrhée, infection virale et infection virale des voies respiratoires supérieures (5,4% chacun). La fréquence des céphalées était de 4,1%.

Il n'y avait aucune différence cliniquement significative signalée entre les deux cohortes d'âge.

El grave (EIG)

Au total, 10 EIG ont été rapportés chez 9 (12,2%) patients, dont 5 (13,2%) âgés de <6 ans et 4 âgés de 6 (11,1%) à <12 ans. Tous les EIG ont été rapportés chez un seul patient (1,4%), à l'exception de l'EI « infection du dispositif d'accès veineux » rapporté par 2 patients de moins de 6 ans (2,7%).

Aucun EIG n'a entraîné le décès.

El conduisant à un arrêt de traitement

Aucun EI n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Immunogénicité

A l'inclusion, 4,1% (n=3/73 évaluable) des patient inclus avaient eu des échantillons positifs pour les anticorps anti-médicaments (AAM). Une caractérisation a montré que les échantillons étaient positifs contre le FVIII chez 1 patient, contre le Fc chez 1 patient, et 1 patient a été négatif à tous les domaines testés (Fc, FVIII, D' D3 ou XTEN). Ces patients ont été testés négatifs ultérieurement dans l'étude.

Aucun patient n'a développé d'AAM de novo sous traitement (AAM renforcés ou induits par le traitement).

Autres événements d'intérêt particulier

Il n'y a eu aucun EI grave de type réaction allergique grave²⁶, anaphylaxie ou événements thromboemboliques.

On note un cas « d'urticaire autour des yeux, de la bouche, du visage et de la poitrine », qui a été signalé chez un participant de 2 ans après avoir « mangé du chocolat », notamment traité par épinéphrine. Cet EI n'a pas été considéré comme lié au traitement.

3.4 Modification du parcours de soins

Dans l'indication « prophylaxie »

Le schéma recommandé pour la prophylaxie de routine par ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) est d'une administration hebdomadaire unique (source RCP).

Pour les alternatives disponibles, les modalités sont les suivantes (source RCP) :

- **Les concentrés de FVIII** : injections intraveineuses généralement plurihebdomadaires. Le schéma posologique est similaire quelle que soit la spécialité, avec des spécificités sur l'intervalle inter dose qui peut varier tous les 2 à 5 jours selon la spécialité (en fonction de la demi-vie).
- **L'emicizumab (HEMLIBRA)** : injections sous-cutanées répétées de manière hebdomadaire, bi-mensuelle ou mensuelle.

Dans l'indication « traitement des saignements intercurrents »

Pour le traitement des hémorragies les plus graves (hémarthrose étendue, hémorragie musculaire, hémorragie engageant le pronostic vital), le RCP d'ALTUVOCT (efanesoctocog

²⁶ On note cependant un cas « d'urticaire autour des yeux, de la bouche, du visage et de la poitrine », qui a été signalé chez un participant de 2 ans après avoir « mangé du chocolat ». Le patient a été traité avec 2 doses d'épinéphrine intramusculaire (par les services médicaux d'urgence), de dexaméthasone orale (au service des urgences) et de cétirizine orale (au service des urgences) et l'effet a disparu. Cet EI n'a pas été considéré comme lié au traitement.

alfa) recommande une dose unique de 50 UI/kg puis l'administration de doses supplémentaires tous les 2 à 3 jours jusqu'à disparition du risque vital.

Avec les autres FVIII disponibles, leur RCP préconise :

- Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome : une 1ère injection de 30 à 60 UI/kg à renouveler toutes les 12 à 24h jusqu'à la disparition,
- Hémorragies engageant le pronostic vital : une 1ère injection de 60 à 100 UI/kg à renouveler toutes les 8 à 24h jusqu'à disparition du risque vital.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, les études en cours dans l'hémophilie A sont présentées dans le tableau ci-après :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
XTEND-ed (NCT04644575)	Etude de suivi, mono-bras, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme de l'efanesoctocog alfa chez les patients atteints d'hémophilie A prétraités. Cette étude doit notamment inclure les patients qui ont terminé les études de phase 3 XTEND-1 et XTEND-Kids, avec l'objectif d'atteindre une exposition cumulée de 100 jours et un maximum de 4 an de suivi.	En cours. Fin d'étude prévue en 2027
Etude FREEDOM (NCT05817812)	Etude internationale de phase 3b dont l'objectif est d'évaluer l'activité physique et la santé articulaire (comparaisons avant/après) chez les patients hémophiles A sévères ≥12 ans traités par efanesoctocog alfa avec une injection/semaine (inclusion de 90 patients prévue, avec la participation de 5 centres français).	- a débuté en juillet 2023

4. Discussion

ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) a été évalué dans 2 études cliniques de phase III multicentriques, prospectives, ouvertes, conduites chez des **patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs du FVIII et prétraités par FVIII**, l'une ayant inclus 159 adultes et adolescents de 12 ans et plus (XTEND-1), l'autre ayant inclus 74 patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans. Ces 2 études ont évalué l'efficacité d'une prophylaxie de routine avec une dose hebdomadaire de 50 UI/kg (bras A de l'étude XTEND-1 et chez tous les patients de l'étude XTEND-Kids) et l'efficacité hémostatique dans le traitement des épisodes hémorragiques et pendant la prise en charge péri-opératoire lors d'interventions chirurgicales majeures ou mineures.

Au total, ces études ont montré l'efficacité d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) :

- En prophylaxie hebdomadaire au long cours, avec un taux moyen de saignements annualisé (TSA) traités par efanesoctocog alfa faible dans les 2 études (critère de jugement principal, 0,71 [IC95% : 0,52 ; 0,97]) dans XTEND-1 et 0,89 [IC95% : 0,56 ; 1,42]) dans XTEND-Kids), avec environ 64% des patients sans saignement traité rapporté sur la période de traitement (maximum 52 semaines). A l'état d'équilibre une activité du FVIII normale à presque normale (> 40 UI/dL) pendant une moyenne de 3 à 4 jours. Une comparaison intra-individuelle des TSA observés sous prophylaxie pendant et avant l'étude XTEND-1 a montré, dans un sous-groupe de patients (n=78), une réduction des TSA sous prophylaxie de routine par ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) par rapport à la prophylaxie par facteur VIII reçue avant l'étude (rapport des taux : 0,23 [IC95% : 0,13 ; 0,42] ; p< 0,0001) ;

- Dans le contrôle des saignements intercurrents survenant sous prophylaxie par éfanesoctocog alfa, avec une majorité de ces saignements contrôlés par une seule injection d'éfanesoctocog alfa (94,2% (n=81/86) dans le bras sous prophylaxie de l'étude XTEND-1 et 81,3% (n=52/64) dans l'étude XTEND-Kids). Lorsque l'information était disponible, l'efficacité hémostatique des injections administrées pour traiter ces saignements a été jugée « bonne ou excellente » par le patient pour 82,2% (n=60/73) des injections dans l'étude XTEND-1 et pour 97,5% (n=39/40) dans l'étude XTEND-Kids ;

Dans la prise en charge des saignements périopératoires, avec une réponse hémostatique à la prophylaxie pré-opératoire en cas de chirurgie majeure jugée excellente par l'investigateur pour l'ensemble des interventions évaluée (n=12 dans XTEND-1 et n=2 dans XTEND-Kids).

Dans le bras prophylaxie de l'étude XTEND-1, une amélioration du sous-score de santé physique du questionnaire Haem-A-QoL entre l'inclusion et 52 semaines a été montrée chez les patients de 17 ans et plus, ainsi qu'une amélioration du score PROMIS douleur 3a (analyses hiérarchisées).

Les effets indésirables les plus fréquents au cours des essais cliniques de phase 3 ont été les céphalées et les arthralgies. Aucun inhibiteur n'a été détecté et il n'y a eu aucun EI grave de type réaction allergique ou événement thromboembolique. Au cours des essais cliniques de phase III, 1,4 % (n=4/276) des patients évaluable ont développé des anticorps anti-médicament (AAM) apparus au cours du traitement de façon transitoire, sans impact identifié la pharmacocinétique ou l'efficacité ou la sécurité. Le profil de tolérance semble similaire quelles que soient les tranches d'âge.

La portée de ces résultats est cependant limitée par les points suivants :

- La population incluse dans les études n'est pas représentative de la population en impasse thérapeutique faisant l'objet de la demande d'accès précoce (« patients insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et/ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements »). On peut notamment noter que plus d'un tiers des patients inclus dans le bras prophylaxie de l'étude XTEND-1 et dans l'étude XTEND-Kids n'avaient rapporté aucun saignement sur les 12 mois précédant l'inclusion sous leur prophylaxie antérieure (TSA=0 pour respectivement 36,1% et 38,6% des patients) et que la prophylaxie antérieure avait été conduite presque exclusivement par FVIII (utilisation de l'emicizumab pour moins de 10 patients au total). Ainsi, on ne dispose pas de données cliniques dans la population faisant l'objet de la demande (non identifiable dans les études fournies).
- Les études pivot conduites chez des patients hémophiles A sans inhibiteurs présentent des limites méthodologiques devant conduire à la prudence pour l'interprétation des résultats :
 - Le caractère ouvert et non randomisé des études, source de biais notamment pour l'évaluation de critères de jugement en partie subjectifs ou déclaratifs tels que les taux de saignements et la qualité de vie. En effet, comme dans la grande majorité des études conduites dans l'hémophilie, bien qu'il soit pertinent de choisir comme critère 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 est d'autant plus problématique lorsque ce sont les patients qui documentent eux-mêmes les saignements, certains pouvant notamment prendre pour un saignement ce qui est en réalité une poussée d'arthrose. Le caractère ouvert fragilise encore davantage les analyses des critères de symptômes rapportés par le patient, qui reposent sur des critères de jugement entièrement subjectifs. Bien que dans l'étude XTEND-1 ces analyses aient été conduites dans le cadre d'une séquence hiérarchique prévue au protocole, aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats observés, d'autant que l'on ne peut exclure un possible biais d'attrition (données manquantes) et que les différences minimales cliniquement pertinentes pour le patient n'ont pas été documentées par le laboratoire.

- L'absence de données robustes permettant d'évaluer l'intérêt d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa en comparaison à une prophylaxie par facteur VIII conventionnel ou par emicizumab. On peut regretter l'absence d'une étude de comparaison directe, les études non contrôlées ne pouvant dissocier l'effet propre du traitement de ceux liés à l'essai (effet placebo, effet Hawthorne d'observation, effet de régression à la moyenne) et à la possible sélection de l'échantillon. A défaut de comparaisons directes, on peut regretter l'absence de comparaisons intra-individuelles versus traitement antérieur de bonne qualité méthodologie. De telles comparaisons avant/après n'ont été conduites que dans l'étude XTEND-1 (patients de 12 ans et plus). Bien qu'elles montrent une réduction du TSA sous prophylaxie par ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) en comparaison à la prophylaxie antérieure par FVIII conventionnels (séquence hiérarchique), elles ne permettent pas de conclure formellement sur le bénéfice apporté, avec une possible surestimation des différences observées, du fait notamment :
 - de l'absence de prise en compte de différences dans l'évolution naturelle de la maladie, effet d'observation et effet placebo, d'autant que les mesures « contrôle » sont issues d'une étude antérieure observationnelle ;
 - d'un possible biais de sélection, du fait que les analyses portaient sur un sous-groupe de 77 (58%) malades du bras A avec inclusion antérieure dans l'étude observationnelle OBS16221, sans que la description initiale de cette cohorte, base de l'inférence, ne soit décrite dans le rapport d'étude pour l'écarter. D'après les données complémentaires fournies par le laboratoire, le profil hémorragique initial des patients du groupe A inclus dans ces analyses (n=77) apparaît moins sévère que celui des patients non inclus (n=56), avec un TSA moyen de 2,4 (ET :4,59) versus 4,2 (ET : 6,20) et un TSA médian de 1,0 versus 3,0. A noter également que seuls 59% (n=82/139) des patients sous prophylaxie au cours de cette étude observationnelle ont intégré l'étude pivot.
 - que l'hypothèse que les périodes d'exposition (contrôle/traitée) étaient identiques en termes de risque et de recueil des saignements ne puisse être vérifiée.
 - Les données disponibles dans la population pédiatrique de moins de 12 ans sont purement descriptives. On ne peut donc conclure sur un éventuel bénéfice de ce nouveau traitement en matière de prévention et de traitement des saignements, en comparaison aux alternatives disponibles. Il en est de même pour les données documentant son efficacité dans le traitement des saignements ou dans la prise en charge peropératoire chez les patients de 12 ans et plus.
- Bien qu'aucun cas d'inhibiteur ait été rapporté au cours des études cliniques, on ne peut exclure ce risque potentiel d'autant que ce nouveau FVIII contient 2 domaines XTEN pour lequel on dispose d'un très faible recul d'utilisation.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients hémophiles A sévères sans inhibiteurs concernés par la demande d'accès précoce 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 spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) 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 :

- La prévalence de l'hémophilie A en Europe est estimée à environ 1/5 000 chez les hommes. Selon les données du réseau FranceCoag, 7 301 patients avec hémophilie A étaient suivis dans le Réseau français au 27/11/2023, dont 2 128 (29%) avec une forme sévère.
- 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.
- 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 (arthropathie hémophilique).

5.2 Absence de traitement approprié

Indication « Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et/ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible »

Les situations d'échec ou d'inéligibilité aux traitements existants (à la fois aux FVIII et à l'emicizumab) sont très rares voire exceptionnelles et difficiles à identifier. L'apport d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa), FVIII administré par voie intraveineuse (IV), par rapport aux traitements existants, qui incluent déjà des FVIII administrés par voie IV, n'est à ce jour pas démontré dans ces situations. Il existe des traitements appropriés pour la prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs (FVIII et emicizumab).

Indication « Traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa »

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où tous les concentrés de FVIII déjà disponibles sont autorisés et pris en charge pour le traitement des saignements intercurrents sous prophylaxie dans toutes les tranches d'âge. Les alternatives identifiées sont disponibles et prises en charge dans le cadre du droit commun.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'absence de données cliniques relative à ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) dans la population faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

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

ALTUVOCT (efanesoctocog alfa), poudre et solvant pour solution injectable n'est pas présumé innovant car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients dans les indications concernées par la présente demande (prophylaxie des saignements et traitement des saignements survenant dans le cadre de cette prophylaxie par ALTUVOCT (efanesoctocog alfa)), compte tenu :

- de l'absence de données cliniques dans la population spécifiquement ciblée, à savoir les patients insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants, FVIII et emicizumab, ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible,
- et des inconnues liées à la transposabilité des données disponibles à cette population.

Le plan de développement n'est pas jugé adapté du fait de l'absence d'étude clinique ayant évalué ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) dans la population faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

S'il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces, mieux tolérés et permettant d'améliorer la qualité de vie des patients, ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) ne peut être regardé comme étant susceptible, en l'état des données disponibles, de venir le couvrir.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) dans les indications :

- « Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et/ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible ».
- « Traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa ».

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.

6. Annexes



Avis ANSM - AP1 -
EFANESOCOCOG A