

Décision n° 2025.0072/DC/SEM du 6 mars 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité HYMPAVZI (marstacimab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 6 mars 2025.

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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité HYMPAVZI (marstacimab) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PFIZER SAS pour la spécialité HYMPAVZI (marstacimab), reçue le 15 novembre 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 25 et 29 novembre 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 27 novembre et 3 décembre 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 9 décembre 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 24 février 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 25 février 2025 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 février 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament HYMPAVZI (marstacimab), dans l'indication « en prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg et atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur VIII, ou d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX, FIX < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur IX, présentant des difficultés d'accès veineux ou lorsque les alternatives ne sont pas envisageables », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire PFIZER SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare, et invalidante dès lors que l'hémophilie (A ou B) se caractérise principalement par des hémorragies articulaires (hémarthroses) et musculaires (hématomes) spontanées ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne grave, après traumatisme ou chirurgie. La prévalence de l'hémophilie A est estimée à environ 1/5 000 chez les hommes et celle de l'hémophilie B à environ 1/30 000 chez les hommes.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée (selon la situation, les concentrés de FVIII par voie intraveineuse (IV) et l'emicizumab par voie sous-cutanée (SC) dans l'hémophilie A, et les concentrés de FIX - notamment ceux à demi-vie prolongée - par voie IV dans l'hémophilie B) dans la mesure où les situations

ne permettant pas d'envisager les alternatives thérapeutiques, y compris en cas de difficulté d'accès veineux, sont exceptionnelles et difficiles à identifier, en particulier chez les adolescents et adultes et que par ailleurs l'apport d'**HYMPAVZI (marstacimab)** dans la prise en charge des patients hémophiles A ou B n'est à ce jour pas démontré dans ces situations.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe des traitements appropriés.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients dans l'indication concernée par la présente demande. En effet, il n'existe pas de données cliniques dans cette population spécifique. En outre, les données cliniques disponibles, aussi bien dans l'hémophilie A que l'hémophilie B, ne permettent pas d'évaluer de façon robuste l'intérêt d'une prophylaxie par **HYMPAVZI (marstacimab)**, notamment en comparaison à une prophylaxie conduite avec les alternatives disponibles, avec des incertitudes quant à son efficacité qui ne permettent notamment pas d'exclure une efficacité moindre que celle des alternatives, et des incertitudes quant au risque thrombotique en lien avec son mécanisme d'action (premier anti-TFPI chez les patients hémophiles sans inhibiteur). Le plan de développement n'est pas jugé adapté du fait de l'absence d'étude clinique ayant évalué **HYMPAVZI (marstacimab)** 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, **HYMPAVZI (marstacimab)** ne peut être regardé comme étant susceptible, en l'état actuel des données disponibles, de venir le couvrir.

Le collège ne partage pas l'appréciation de la CT sur l'existence de traitement approprié. En effet, pour la population ciblée par la présente demande, à savoir chez les patients présentant des difficultés d'accès veineux ou lorsque les alternatives ne sont pas envisageables, le collège estime qu'il n'existe pas de traitement approprié. Toutefois, il partage l'appréciation portée par la CT sur le caractère grave, rare, et invalidant de la maladie ainsi que sur l'absence de présomption d'innovation et la possibilité de différer le traitement, compte tenu notamment de l'absence de données cliniques relatives à **HYMPAVZI (marstacimab)** dans la population faisant l'objet de la demande d'accès précoce, et du risque thrombotique en lien avec son mécanisme d'action.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « en prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg et atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur VIII, ou d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX, FIX < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur IX, présentant des difficultés d'accès veineux ou lorsque les alternatives ne sont pas envisageables ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être 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 6 mars 2025.

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

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

marstacimab

HYMPAVZI 150 mg,

Solution injectable en stylo prérempli

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 26 février 2025

→ Hémophilie

→ Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « HYMPAVZI est indiqué en prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg et atteints :

- d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur VIII, ou
- d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX, FIX < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur IX,

présentant des difficultés d'accès veineux ou lorsque les alternatives ne sont pas envisageables. »

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

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

- L'hémophilie (A ou B) se caractérise principalement par des hémorragies articulaires (hémarthroses) et musculaires (hématomes) spontanées ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne grave, après traumatisme ou chirurgie.
- La prévalence de l'hémophilie A est estimée à environ 1/5 000 chez les hommes et celle de l'hémophilie B à environ 1/30 000 chez les hommes. En France, les données du réseau FranceCoag recensaient au 13/06/2024 :
 - 7 422 patients atteints d'hémophilie A, dont 2 147 (28,9 %) avec une forme sévère.
 - 1 786 patients atteints d'hémophilie B, dont 416 (23,5 %) avec une forme sévère.
- En l'absence de traitement ou en cas de traitement sous-optimal, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée (selon la situation, les concentrés de FVIII par voie IV et l'emicizumab par voie SC

dans l'hémophilie A, et les concentrés de FIX - notamment ceux à demi-vie prolongée - par voie IV dans l'hémophilie B) dans la mesure où les situations ne permettant pas d'envisager les alternatives thérapeutiques, y compris en cas de difficulté d'accès veineux, sont exceptionnelles et difficiles à identifier, en particulier chez les adolescents et adultes et que par ailleurs l'apport d'HYMPAVZI (marstacimab) dans la prise en charge des patients hémophiles A ou B n'est à ce jour pas démontré dans ces situations.

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans l'indication considérée dans la mesure où il existe des traitements appropriés.

HYMPAVZI (marstacimab) dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car :

- Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients dans l'indication concernée par la présente demande, compte tenu :
 - de l'absence de données cliniques dans cette population spécifique,
 - des données cliniques disponibles, aussi bien dans l'hémophilie A que l'hémophilie B, qui ne permettent pas d'évaluer de façon robuste l'intérêt d'une prophylaxie par HYMPAVZI (marstacimab), notamment en comparaison à une prophylaxie conduite avec les alternatives disponibles, avec des incertitudes quant à son efficacité qui ne permettent notamment pas d'exclure une efficacité moindre que celle des alternatives, et des incertitudes quant au risque thrombotique en lien avec son mécanisme d'action (premier anti-TFPI chez les patients hémophiles sans inhibiteur).
- Le plan de développement n'est pas jugé adapté du fait principalement de l'absence d'étude clinique ayant évalué HYMPAVZI (marstacimab) 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, HYMPAVZI (marstacimab) ne peut être regardé comme étant susceptible, en l'état actuel des données disponibles, de venir le couvrir.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1 Etude pivot BASIS (B7841005 - NCT03938792)	13
3.2.2 Etude d'extension BASIS OLE (B7841007 - NCT05145127)	24
3.3 Profil de tolérance	27
3.4 Synthèse des données d'utilisation	28
3.5 Modification du parcours de soins	29
3.6 Programme d'études	29
4. Discussion	31
5. Commission de la Transparence	35
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	35
5.2 Absence de traitement approprié	35
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	35
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	36
5.5 Recommandations	36

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande d'accès précoce post-AMM : « HYMPAVZI est indiqué en prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg et atteints : – d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur VIII, ou – d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX, FIX < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur IX, présentant des difficultés d'accès veineux ou lorsque les alternatives ne sont pas envisageables. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	marstacimab (B02BX11) HYMPAVZI 150 mg, solution injectable en stylo prérempli – Seringue préremplie (verre) dans un stylo prérempli – 1 ml (150 mg/ml) – Boîte de 1 stylo prérempli 1 (CIP : en 13)
Laboratoire	PFIZER SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 18/11/2024 Spécificités : Plan de gestion des risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée pour les patients âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg, est une dose de charge initiale de 300 mg par injection sous-cutanée, suivie d'une dose de 150 mg par injection sous-cutanée une fois par semaine, à n'importe quelle heure de la journée. Une adaptation de la dose à 300 mg hebdomadaire par injection sous-cutanée peut être envisagée chez les patients pesant au moins 50 kg lorsque le professionnel de santé estime que le contrôle des événements hémorragiques est insuffisant. Ne pas dépasser la dose hebdomadaire maximale de 300 mg. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antihémorragique hémostatique systémique. Le marstacimab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), le principal inhibiteur de la voie extrinsèque de la cascade de coagulation. Il s'agit du 1^{er} traitement de cette classe pharmacothérapeutique autorisé chez les patients hémophiles sévères sans inhibiteur¹.

¹ Le concizumab (ALHEMO), qui est également un anticorps dirigé contre le TFPI, a également une AMM depuis le 13/12/2024. Néanmoins il est indiqué dans la prophylaxie des épisodes hémorragiques dans patients avec inhibiteurs (du FVIII ou du FIX). Ce médicament est actuellement disponible en accès précoce en France.

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Mécanisme d'action	Le marstacimab est un anticorps IgG1 monoclonal humain dirigé contre le domaine Kunitz 2 (K2) de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), le principal inhibiteur de la voie extrinsèque de la cascade de coagulation. Dans un premier temps, le TFPI se fixe au site actif du facteur Xa et l'inhibe via son second domaine inhibiteur Kunitz (K2). L'action du marstacimab visant à neutraliser l'activité inhibitrice du TFPI peut servir à améliorer la voie extrinsèque et les défauts de contournement dans la voie de coagulation intrinsèque en augmentant le facteur Xa libre disponible afin d'augmenter la génération de thrombine et de favoriser l'hémostase. En cohérence avec son mécanisme anti-TFPI, le marstacimab administré à des patients atteints d'hémophilie provoque une augmentation du TFPI total et des biomarqueurs en aval de la génération de thrombine tels que les fragments 1+2 de la prothrombine, la concentration en thrombine maximale et les D-dimères.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : une demande de prise en charge est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas en Espagne et en Italie. – Aux Etats-Unis : la FDA a octroyé une AMM à HYMPAVZI le 11/10/2024 dans une indication superposable à celle validée en Europe, mais sans mention du poids des patients : « HYMPAVZI is a tissue factor pathway inhibitor (TFPI) antagonist indicated for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adult and pediatric patients 12 years of age and older with : • hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) without factor VIII inhibitors, or • hemophilia B (congenital factor IX deficiency) without factor IX inhibitors ».
Rappel des évaluations précédentes	A noter qu'en parallèle de cette demande d'accès précoce post-AMM, HYMPAVZI (marstacimab) fait également l'objet d'une évaluation par la CT dans le cadre d'une demande d'inscription dans l'ensemble de l'indication de l'AMM : « HYMPAVZI est indiqué en prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg et atteints : – d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur VIII, ou – d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX, FIX < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur IX. »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 26 février 2025. • Date d'adoption : 26 février 2025. – Expertise externe : Oui – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite et audition de l'Association Française des Hémophiles (AFH))

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie²

L'hémophilie est une maladie à transmission génétique liée à l'X due à un déficit en facteur de la coagulation, le facteur VIII pour hémophilie A (HA) ou en facteur IX pour l'hémophilie B (HB). Ce déficit en facteur de la coagulation entraîne des hémorragies spontanées ou prolongées, avec pour les formes sévères, le risque d'une arthropathie chronique (arthropathie hémophilique) en cas de saignements répétés sur une même articulation. Elle survient quasi exclusivement chez les garçons et les premières manifestations hémorragiques surviennent principalement lorsque l'enfant commence à se mobiliser. Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur la mise en évidence d'un déficit en FVIII ou IX inférieur à 40 UI/dl (40%).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie²

La sévérité clinique de l'hémophilie congénitale dépend du taux plasmatique en facteur déficitaire :

- pour la forme sévère, elle est définie par un déficit en FVIII/FIX inférieur à 1 UI/dl (1%),
- pour la forme modérée, elle est définie par un déficit en FVIII/FIX compris entre 1 et 5 UI/dl (1-5%),
- pour la forme mineure, elle est définie par un déficit en FVIII/FIX compris entre 6 et 40 UI/dl (6-40%).

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, cependant il existe parfois de réelles discordances entre le profil clinique des patients et leurs résultats biologiques, avec certains patients avec une forme modérée ou mineure d'hémophilie qui peuvent avoir un phénotype hémorragique proche de celui d'un hémophile sévère et présenter des hémarthroses.

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 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.

Épidémiologie³

La prévalence de l'hémophilie A en Europe est estimée à environ 1/5 000 chez les hommes et celle de l'hémophilie B à environ 1/30 000 chez les hommes.

En France, les données du réseau FranceCoag recensaient au 13/06/2024 :

² Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (CRH). Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS) Hémophilie. 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/pnds_hemophilie_2023.pdf

³ Réseau FranceCoag – Statistiques Nationales. Disponibles sur : <https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/StatGlobale.action>

- 7 422 patients atteints d'hémophilie A, dont 2 147 (28,9 %) avec une forme sévère,
- 1 786 patients atteints d'hémophilie B, dont 416 (23,5 %) avec une forme sévère.

2.2 Prise en charge actuelle

En France, la prise en charge de l'hémophilie A et B est décrite dans le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) mis à jour en 2023.²

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

- Identifier les situations à risque hémorragique 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.

A l'heure actuelle en France, la prophylaxie initiée précocement est le traitement de référence chez tous les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère, avec ou sans inhibiteurs. 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 intervalles réguliers. Pour ceux actuellement pris en charge dans le cadre du droit commun, le schéma posologique est similaire quelle que soit la spécialité, avec des injections généralement pluri-hebdomadaires mais des spécificités sur l'intervalle interdose qui peut varier (cf. posologies des RCP : généralement tous les 2 à 5 jours, voire 1 semaine pour une spécialité). A noter que la spécialité ALTUVOCT (efanesoctocog alfa), dont la demi-vie nettement allongée en

comparaison aux autres concentrés de FVIII permet une prophylaxie efficace avec une seule injection hebdomadaire, a obtenu un avis favorable d'inscription par la CT en novembre 2024 mais n'est à ce jour disponible que dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel. 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, bimensuelle 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 atteint 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 FVIII.

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 disponible en France (avis CT favorable à sa prise en charge en date du 6 septembre 2023).⁴

Les options thérapeutiques actuellement disponibles pour conduire cette prophylaxie au long cours dans l'hémophilie B sévère sans inhibiteurs sont uniquement les concentrés de FIX : injections intraveineuses répétées à intervalles réguliers, pluri-hebdomadaires pour les FIX à demi-vie standard ou tous les 7 à 14 jours pour les spécialités les plus récentes à demi-vie prolongée.

Comme pour l'hémophilie A, l'administration de concentrés de FIX demeure nécessaire à la demande pour traiter les éventuels saignements intercurrents et en prévention des saignements avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale.

A noter que deux thérapies géniques ont obtenu une AMM conditionnelle dans le traitement de l'hémophilie B sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX (et sans anticorps détectables contre le variant AAV de sérotype Rh74 pour BEQVEZ) :

- HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec), autorisée depuis février 2023, et qui a obtenu un avis favorable de la CT à sa prise en charge en date du 30 août 2023.⁵ Celle-ci n'est à ce jour plus disponible en France (fin de la prise en charge au titre du dispositif d'accès direct en octobre 2024 à la demande du laboratoire).⁶

⁴ HAS. Avis de la CT concernant la spécialité ROCTAVIAN. 2023. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - ROCTAVIAN \(valoctocogene roxaparvovec\) - Hémophilie A](#)

⁵ HAS. Avis de la CT concernant la spécialité HEMGENIX. 2023. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - HEMGENIX \(etranacogene dezaparvovec\) - Hémophilie B](#)

⁶ Arrêté du 17 octobre 2024 relatif à l'arrêt de la prise en charge par l'assurance maladie de spécialités pharmaceutiques au titre du dispositif d'accès direct. Disponible sur : [Arrêté du 17 octobre 2024 relatif à l'arrêt de la prise en charge par l'assurance maladie de spécialités pharmaceutiques au titre du dispositif d'accès direct prévu à l'article 62 de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 - Légifrance](#)

- BEQVEZ (fidanacogene elaparvovec), autorisée depuis juillet 2024 chez les patients sans anticorps détectables contre le variant AAV de sérotype Rh74. Celle-ci n'est à ce jour pas disponible en France et n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les situations de difficulté d'accès veineux ou lorsque les alternatives ne sont pas envisageables (à la fois les concentrés de FVIII en IV et l'emicizumab en SC dans l'hémophilie A et les concentrés de FIX dans l'hémophilie B) sont très rares voire exceptionnelles et difficiles à identifier, notamment chez les adolescents et adultes. Il existe actuellement de nombreux traitements médicamenteux, considérés comme des CCP, pour la prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère sans inhibiteurs, qui sont ceux cités dans le tableau ci-dessous :

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM pour la prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère sans inhibiteur

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère âgés de 12 ans et plus, sans inhibiteur				
Facteurs VIII recombinants				
KOGENATE BAYER (octocog alfa) Bayer Healthcare	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	01/07/2015 (Réévaluation du SMR)	Important	Sans objet
ADVATE (octocog alfa) Takeda	Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand. Peut être utilisé à tout âge.	16/06/2004 (Inscription)	Important	ASMR V vs autres facteurs VIII recombinants
		18/01/2006 (Extension chez l'enfant < 6 ans)	Important	ASMR V vs autres facteurs VIII recombinants
REFACTO AF (moroctocog alfa) Pfizer		07/07/1999 (Inscription REFACTO) 29/04/2009 (Inscription REFACTO AF)	Important	Sans objet
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 vs autres traitements disponibles
NUWIQ (simoctocog alfa) Octapharma	Peut être utilisé à tout âge.	22/07/2015 (Avis initial d'inscription)	Important	ASMR V vs autres traitements disponibles
KOVALTRY (octocog alfa) Bayer Healthcare		14/12/2016 (Inscription)		ASMR V vs autres traitements disponibles
AFSTYLA (lonoctocog alfa) CSL Behring		05/07/2017 (Inscription)	Important	ASMR V vs autres traitements disponibles
ELOCTA (efmoroctocog alfa)		17/02/2016	Important	ASMR V vs autres traitements disponibles

Swedish Orphan Biovitrum		(Avis initial d'ins- cription)		
ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) Swedish Orphan Biovitrum		27/11/2024	Important	ASMR V vs autres aux concentrés de FVIII dis- ponibles

Facteurs VIII d'origine plasmatique

FACTANE (FVIII de coagula- tion humain) LFB- Biomédicaments	Traitement et prévention des hémor- ragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) chez les patients préalable- ment traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le fac- teur VIII.	16/10/2013 (Complément de gamme)	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites.
OCTANATE (FVIII de coagula- tion humain) Octapharma	Traitement et prophylaxie des épi- sodes hémorragiques chez les pa- tients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)	17/02/2016 (Inscription)	Important	ASMR V vs autres con- centrés de facteurs VIII disponibles.

Thérapie génique

ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) Biomarin	Traitement de l'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) chez les patients adultes sans anté- cédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5).	06/09/2023 (Inscription)	Important	ASMR V dans la straté- gie thérapeutique (con- centrés de FVIII et emicizumab)
---	---	-----------------------------	-----------	---

Anticorps monoclonal humanisé

HEMLIBRA (emicizumab) Roche	Prophylaxie pour prévenir les épi- sodes hémorragiques chez les pa- tients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) : – avec inhibiteurs anti-facteur VIII – sans inhibiteurs anti-facteur VIII qui ont : • une forme sévère (FVIII < 1 %) • une forme modérée (FVIII ≥ 1 % et ≤ 5 %) avec un phénotype hé- morragique sévère. Hemlibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge	11/07/2018 (Inscription chez les patients avec inhibiteurs anti- facteur VIII et forts répondeurs)	Important	ASMR II vs agents by- passants (FEIBA et NOVOSEVEN)
		02/10/2019 (Extension chez les patients sans inhibiteurs anti- facteur VIII et forme sévère)	Important	SMR IV vs concentrés de FVIII
		10/05/2023 (Extension chez les patients sans inhibiteurs anti- facteur VIII et forme modérée avec un phéno- type hémorra- gique sévère)	Important	ASMR V dans la straté- gie thérapeutique (con- centrés de FVIII)

Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie B sévère âgés de 12 ans et plus

Facteurs IX recombinants

BENEFIX (nonacog alfa) Pfizer	Traitement et prophylaxie des hémor- ragies chez les patients atteints	17/05/2017 (Complément de gamme)	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà ins- crites.
--	---	--	-----------	--

RIXUBIS (nonacog gamma) Takeda	d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX). Indiqué chez les patients dans toutes les tranches d'âge.	16/09/2015 (Inscription)	Important	ASMR V dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B.
ALPROLIX (eftrenonacog alfa) Swedish Orphan Biovitrum		05/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport aux autres facteurs IX disponibles (plasma-tiques et recombinants).
IDELVION (albutrepenonacog alpha) CSL Behring		05/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport aux autres facteurs IX disponibles (plasma-tiques et recombinants).
		18/11/2020 (Complément de gamme)	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites.

Facteurs IX d'origine plasmatique

BETAFACT LFB Biomedica-ments	Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).	24/06/2009 (Complément de gamme)	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de facteur IX de coagulation humain.
		07/05/2003 (Inscription)	Important	ASMR V
OCTAFIX Octapharma		03/09/2008 (Extension d'indication <6 ans)	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de facteur IX de coagulation humain dont l'utilisation est autorisée chez l'enfant de moins de 6 ans.

Thérapie génique

HEMGENIX (etranacogene de-zaparvovec) CSL Behring	Traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.	30/08/2023 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport à la prophylaxie par concentrés de facteur IX
BEQVEZ (fidanacogene elap-arvovec) Pfizer	Traitement de l'hémophilie B sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX et sans anticorps détectables contre le variant AAV de sérotype Rh74.	Non évalué par la CT		

A noter que les thérapies géniques ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) et HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) ne sont à ce jour pas prises en charge. ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) est à ce jour disponible uniquement dans le cadre d'un accès compassionnel (AAC) (non prise en charge dans le cadre du droit commun)⁷.

De plus, BEQVEZ (fidanacogene elaparvovec), possédant une AMM dans le traitement de l'hémophilie B sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX

⁷ AAC dans l'indication suivante : « Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur, en échec thérapeutique par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants ou inéligibles à ces traitements, i.e. FVIII et/ou emicizumab, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible ».

et sans anticorps détectables contre le variant AAV de sérotype Rh74, n'a à ce jour pas été évalué par la Commission de la Transparence en l'absence de demande de remboursement.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation car ils ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :

- JIVI (damoctocog alfa pegol)⁸, ADYNOVI (rurioctocog alfa pegol)⁹, VONCENTO (FVIII de coagulation humaine + facteur Von Willebrand)¹⁰ et EQWILATE (FVIII de coagulation humaine + facteur Von Willebrand)¹¹, qui ont une AMM dans le traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A.
- REFIXIA (nonacog bêta pegol)¹² qui a une AMM dans le traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie B à partir de 12 ans (déficit congénital en facteur IX).

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans la prophylaxie de routine des saignements chez les patients hémophiles sans inhibiteurs est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles que sont :

- Les concentrés de FVIII et l'emicizumab (HEMLIBRA) dans l'hémophilie A,
- Les concentrés de FIX dans l'hémophilie B.

Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements préventifs et curatifs plus efficaces, en particulier au regard du risque d'arthropathie, mieux tolérés et permettant d'améliorer la qualité de vie et le parcours de soin des patients.

⁸ HAS. Avis de la CT concernant la spécialité JIVI. 2019. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - JIVI \(damoctocog alfa pegol\)](#)

⁹ HAS. Avis de la CT concernant la spécialité ADYNOVI. 2019. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - ADYNOVI \(rurioctocog alfa pegol\)](#)

¹⁰ HAS. Avis de la CT concernant la spécialité VONCENTO. 2014. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - VONCENTO \(facteur VIII de coagulation humain + facteur von Willebrand\), facteurs de coagulation](#)

¹¹ HAS. Avis de la CT concernant la spécialité VONCENTO. 2018. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - EQWILATE \(facteur Willebrand de coagulation humain/ facteur VIII de coagulation ...\)](#)

¹² HAS. Avis de la CT concernant la spécialité REFIXIA. 2018. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - REFIXIA \(nonacog bêta pegol\), facteur anti-hémophilique \(facteur IX\)](#)

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'une prophylaxie de routine par HYMPAVZI (marstacimab) chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A sévère et d'hémophilie B sévère, sans inhibiteurs, repose essentiellement sur 2 études cliniques :

- **Une étude pivot de phase III (BASIS - B7841005 - NCT03938792), comparative (vs traitement antérieur à la demande ou prophylactique),** en cross-over, à séquence unique, non randomisée, en ouvert, multicentrique (52 sites dans 19 pays dont 1 site en France ayant inclus 5 patients hémophiles B), réalisée chez des adolescents et adultes âgés de 12 à < 75 ans atteints d'hémophilie A sévère ou d'hémophilie B modérément sévère à sévère (définie par une activité du FVIII <1% ou une activité du FIX $\leq$ 2%, respectivement) avec ou sans inhibiteurs dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la tolérance du marstacimab.
- **Une étude d'extension à long terme de l'essai de phase III (BASIS OLE - B7841007 - NCT05145127), non-comparative,** en ouvert, multicentrique (36 sites dans 14 pays dont 1 site en France), réalisée chez les patients ayant terminé l'étude pivot BASIS ou BASIS KIDS¹³ dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme du marstacimab.

Le laboratoire a également fourni les résultats non publiés d'une comparaison indirecte ayant comparé l'efficacité de la prophylaxie par marstacimab dans l'étude BASIS par rapport à celle par emicizumab dans l'étude HAVEN 3, chez les patients adolescents et adultes atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs et précédemment traités en prophylaxie. Cette comparaison ne sera pas décrite dans cet avis en raison de sa faiblesse méthodologique et donc des incertitudes sur les résultats qui en découlent. En effet, il s'agit d'une comparaison indirecte non-ancrée qui repose sur les données agrégées de l'essai HAVEN 3, avec des risques de biais de confusion résiduels, menée sur des effectifs réduits et dont les résultats ne permettent pas de conclure à une différence sans que cela soit synonyme d'équivalence.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude pivot BASIS (B7841005 - NCT03938792)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, comparative (vs traitement antérieur à la demande ou prophylactique), en cross-over, à séquence unique, non randomisée, en ouvert, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la tolérance du marstacimab en prophylaxie de routine chez des adolescents et adultes âgés de 12 à < 75 ans atteints d'hémophilie A sévère ou d'hémophilie B modérément sévère à sévère (définie par une activité du FVIII <1% ou une activité du FIX $\leq$ 2%, respectivement) avec ou sans inhibiteurs.

¹³ L'étude BASIS KIDS est une étude de phase III pédiatrique (7841008 - NCT05611801) d'efficacité et de tolérance en cours menée chez des patients âgés de < 18 ans atteints d'hémophilie A sévère ou d'hémophilie B modérément sévère à sévère (définie par une activité du FVIII <1% ou une activité du FIX $\leq$ 2%, respectivement) avec ou sans inhibiteurs. L'étude étant toujours en cours, aucun résultat issu des patients âgés de 12 à 18 ans de l'étude BASIS KIDS n'a été fourni dans le cadre de cette évaluation.

Les patients pouvaient être recrutés au sein de l'une des 2 cohortes suivantes :

- **Cohorte sans inhibiteurs** : patients sans inhibiteurs préalablement traités en prophylaxie ou à la demande par concentrés de FVIII ou FIX (≥ 100 patients prévus dont au moins 20 adolescents, 80 hémophiles A et 20 hémophiles B).
- **Cohorte avec inhibiteurs (population hors AMM)** : patients avec inhibiteurs préalablement traités à la demande par agents by-passants (≥ 45 patients prévus, dont au moins 5 adolescents, 35 hémophiles A et 10 hémophiles B).

L'étude, d'une durée totale d'environ 21 mois, comportait 3 phases (cf. Figure 1 : Schéma général de l'étude BASIS) :

- Une phase de sélection à l'issue de laquelle les patients sélectionnés étaient répartis selon la présence ou l'absence d'inhibiteurs et selon le régime thérapeutique antérieur pour la cohorte sans inhibiteurs,
- **Une phase d'observation de 6 mois** au cours de laquelle la cohorte sans inhibiteurs était traitée selon leur régime thérapeutique antérieur (Groupe « à la demande » et groupe « prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX ») et la cohorte avec inhibiteurs était traitée à la demande par des agents by-passants,
- **Une phase de traitement actif par marstacimab de 12 mois**, suivie d'un 1 mois supplémentaire pour la surveillance de la tolérance pour les patients ne souhaitant pas intégrer l'étude d'extension BASIS OLE.

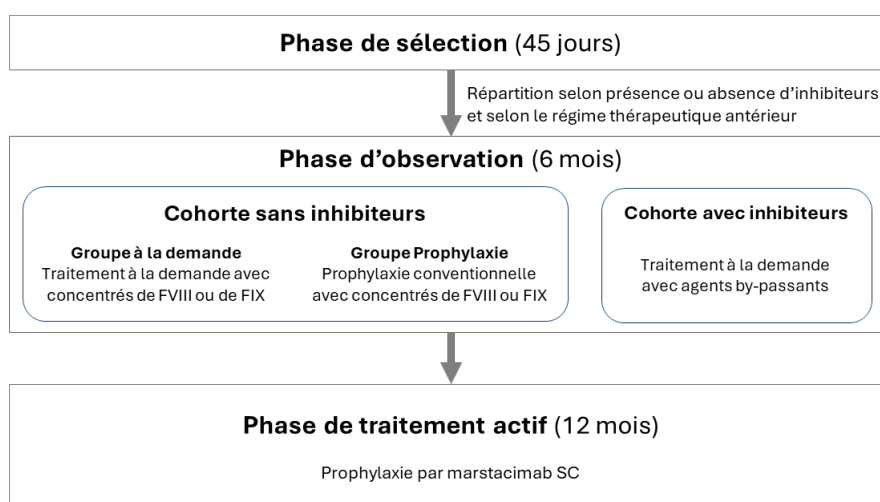


Figure 1 : Schéma général de l'étude BASIS

Précisions sur les données disponibles et les analyses d'efficacité réalisées (prévues au protocole)

L'étude a débuté le 09/03/2020 (1^{er} patient inclus) et la date d'extraction des données pour les analyses fournies était le 17/04/2023. Seules les données pour la cohorte sans inhibiteurs étaient disponibles, l'étude BASIS étant toujours en cours pour la cohorte avec inhibiteurs.

Les populations d'analyse ainsi que les analyses des critères de jugement d'efficacité différaient selon les régions :

- Pour l'Union Européenne, les analyses d'efficacité ont porté sur les patients sans inhibiteurs traités en prophylaxie avant l'inclusion et durant la phase d'observation,
- Pour les régions hors Union Européenne, les analyses d'efficacité ont porté sur les patients traités à la demande avant l'inclusion et durant de la phase d'observation.

Ainsi, seules les données des patients de la cohorte sans inhibiteurs (population de l'AMM et seules données disponibles) et traités par concentrés de FVIII ou FIX en prophylaxie avant l'inclusion et durant la phase d'observation (pour l'Union Européenne) seront présentées dans cet avis.

Traitements reçus

Pour la cohorte sans inhibiteurs, les patients ont reçu :

- Pendant la phase d'observation, un traitement par concentrés de FVIII ou FIX en prophylaxie ou à la demande, aux posologies du régime thérapeutique antérieur.
Pour les patients traités en prophylaxie, le régime de traitement prophylactique devait rester stable durant toute la phase d'observation (un changement significatif de la dose, de la fréquence d'administration ou un changement de traitement n'était pas autorisé). Si un patient devait changer de régime de traitement pendant la phase d'observation, il était exclu de l'étude.
- Pendant la phase de traitement actif, un traitement prophylactique par marstacimab 150 mg en solution injectable par voie sous cutanée selon le schéma posologique suivant : 300 mg pour la dose de charge initiale, suivie d'une dose de 150 mg chaque semaine. La dose de marstacimab pouvait être augmentée à 300 mg par semaine après les 6 premiers mois pour les patients pesant au moins 50 kg et ayant présenté deux saignements spontanés ou plus traités par FVIII ou FIX.

Concernant les traitements concomitants, pendant la phase d'observation comme pendant la phase de traitement actif, un traitement concomitant par FVIII ou FIX était autorisé à la posologie minimale efficace prévue au RCP pour la prise en charge des saignements intercurrents ou la prévention à court terme des saignements en cas de situation à risque hémorragique (actes médicaux/dentaires, activités sportives ou physiques).

Pour les 83 patients entrés dans la phase de traitement actif par marstacimab, les traitements reçus en prophylaxie pendant la phase d'observation sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 2 : Traitement anti hémophilique pendant la phase d'observation – Population de tolérance (Groupe prophylaxie Étude BASIS B7841005)

Traitements pendant la phase d'observation			
Hémophilie A	N patients	Hémophilie B	N patients
Moroctocog alfa	21	Eftrenonacog alfa	10
Octocog alfa	18	Nonacog alfa	6
FVIII / FVIIIr	18	FIX	4
Turocotocog/ Turotocog peg	9		
Rurioctocog	3		
Damocotocog	3		
AH Factor recombinant Peg AuCl	1		

Population de l'étude

L'étude a inclus des adolescents et adultes âgés de 12 à < 75 ans atteints d'hémophilie A sévère ou d'hémophilie B modérément sévère à sévère (définie respectivement par une activité du FVIII <1% ou une activité du FIX ≤ 2%) avec ou sans inhibiteurs.

A noter qu'initialement, seuls les patients atteints d'hémophilie sévère pouvaient intégrer l'étude mais les critères d'inclusion ont été modifiés (amendement du 13 juillet 2021) pour permettre le recrutement

de patients atteints d'hémophilie B modérément sévère (niveau d'activité du facteur $\leq 2\%$) et présentant ≥ 4 épisodes hémorragiques dans les 6 mois précédant l'inclusion.

Au total sur les 179 patients entrés dans la phase de sélection, **128 patients ont été inclus dans la cohorte sans inhibiteurs et sont entrés dans la phase d'observation :**

- **37 (28,9%) étaient préalablement traités par concentrés de FVIII ou de FIX à la demande** et ont donc poursuivi leur traitement à la demande durant la phase d'observation. Parmi eux :
 - 34 (91,9 %) ont terminé cette phase et 3 (7,7%) l'ont interrompue (2 en raison de déviations au protocole et 1 pour déménagement à l'étranger).
 - 33 sont entrés dans la phase de traitement actif par marstacimab en prophylaxie (un patient n'y est pas entré car il ne remplissait pas les critères d'éligibilité), soit 89,1% des patients inclus dans la phase d'observation. Tous ont terminé cette phase.
- **91 (71,1%) étaient préalablement traités par concentrés de FVIII ou de FIX en prophylaxie** et ont donc poursuivi leur traitement en prophylaxie durant la phase d'observation. Parmi eux :
 - 84 (92,3 %) ont terminé cette phase et 7 (7,7%) l'ont interrompue pour les raisons suivantes :
 - 5 ne répondaient plus aux critères d'éligibilité, dont 2 avec une activité du FVIII ou FIX $> 1\%$,
 - 2 en raison de déviations au protocole,
 - **83 sont entrés dans la phase de traitement actif par marstacimab soit 91,2% des patients inclus dans la phase d'observation** (un patient n'y est pas entré car il ne remplissait plus le critère d'éligibilité « observance $> 80\%$ pendant la phase d'observation »),
 - **78 des 83 (soit 85,7% des patients initialement inclus) ont terminé la phase de traitement actif et 5 (6,0%) l'ont interrompue pour les raisons suivantes :**
 - 4 patients ont souhaité arrêter l'étude et 1 patient en raison d'un événement indésirable, un méningiome considéré non lié au traitement),
 - En notant que 2 de ces 5 patients avaient présenté des TSA plus élevés (saignements traités, articulaires, spontanés, ciblés et totaux) pendant le traitement par marstacimab que pendant la phase sous prophylaxie conventionnelle.

A l'inclusion, chez les 91 patients de la cohorte sans inhibiteurs et traités par concentrés de FVIII ou FIX en prophylaxie avant l'inclusion et durant la phase d'observation :

- Tous étaient des hommes,
- L'âge médian était de 31,0 ans : 73 (80,2%) était des adultes (âgés de 18 à < 75 ans) et 18 (19,8%) des adolescents (âgés de 12 à < 18 ans),
- Tous étaient atteints d'hémophilie sévère :
 - 72 (79,1%) étaient atteints d'hémophilie A dont 13 adolescents,
 - 19 (20,9) étaient atteints d'hémophilie B dont 5 adolescents.
- Le poids médian était de 70,4 kg (35,0 à 120,0 kg) et l'IMC médian de 24,0 kg/m² (15,2 à 36,0 kg/m²).

Ces caractéristiques à l'inclusion étaient comparables à celles des 83 patients entrés dans la phase de traitement actif par marstacimab en prophylaxie :

- L'âge médian était de 31,0 ans : 66 (79,5%) était des adultes (âgés de 18 à < 75 ans) et 17 (20,5%) des adolescents (âgés de 12 à < 18 ans),
- 65 (78,3%) étaient atteints d'hémophilie A dont 13 adolescents

- 18 (21,7%) étaient atteints d'hémophilie B dont 4 adolescents

A noter que les 8 patients non-inclus dans la phase de traitement actif avaient présenté un TSA moyen des saignements traités au cours de la phase observationnelle supérieur à celui des 83 patients de la population mITT (7,88 vs 9,75).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal d'efficacité était le taux de saignement annualisé (TSA) des saignements traités, avec une hypothèse de non-infériorité versus la prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation.¹⁴

Les critères de jugement secondaires incluaient notamment :

- L'incidence des saignements spontanés (traités)¹⁵
- L'incidence des saignements articulaires (traités)¹⁶
- L'incidence des saignements articulaires cibles (traités)¹⁷
- L'incidence des saignements totaux (traités ou non)
- La variation du score de santé articulaire de l'hémophilie (HJHS)¹⁸
- La variation du score des questionnaires de qualité de vie Haem-A-QoL¹⁹ (pour les patients de 17 ans et plus) et Haemo-QoL¹⁹ (pour les patients de 12 à <17 ans)
- La variation du score d'impression globale de changement du patient hémophile (PGIC-H)²⁰

Les saignements et les traitements de ces derniers étaient renseignés par les patients eux-mêmes via le dispositif électronique (eDiary) et étaient revus avec l'investigateur lors des visites de suivi.

La population d'analyse ainsi que la séquence d'analyses de ces critères différaient selon les régions (prévu au protocole). Pour l'Union Européenne :

- Les analyses d'efficacité ont porté sur les patients sans inhibiteurs traités en prophylaxie avant l'inclusion et durant la phase d'observation.

¹⁴ TSA (taux de saignements annualisé) = (nombre de saignements/nombre de jours de traitement) * 365,25

Si un patient ne termine pas une période de traitement, le nombre de jours de traitement se termine à la date de la dernière administration + 6 jours.

Saignement traité = Saignement nécessitant un traitement

¹⁵ Saignement spontané = Saignement sans raison apparente/inconnue, en particulier dans les articulations, les muscles et les tissus mous.

¹⁶ Saignement articulaire = Saignement caractérisé par une perte rapide de l'amplitude des mouvements et associé à une combinaison des éléments suivants : douleur ou sensation inhabituelle dans l'articulation, gonflement palpable et chaleur de la peau au niveau de l'articulation.

¹⁷ Articulation cible = Articulation majeure (par exemple, la hanche, le coude, le poignet, l'épaule, le genou et la cheville) au niveau duquel se produisent des saignements répétés (trois saignements spontanés ou plus au cours d'une période consécutive de six mois).

Saignement articulaire cible = Saignement au niveau d'une articulation cible

¹⁸ Score de santé articulaire de l'hémophilie (HJHS) = 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.

¹⁹ Haem-A-QoL et Haemo-QoL = Questionnaires permettant l'évaluation de la qualité de vie des adultes (Haem-A-QoL) et enfants/adolescents (Haemo-QoL) atteints d'hémophilie. Le questionnaire adulte comprend 46 items répartis en 10 domaines (santé physique, sentiments, regard sur soi, sports et loisirs, travail et école, faire face à l'hémophilie, traitement, l'avenir, planification familiale, relation de couple et sexualité). Le questionnaire enfants/adolescents comprend 77 items répartis en 12 domaines (santé physique, sentiments, attitude/perspective, famille, amis, autres personnes, sport et école, surmonter / faire face, traitement, soutien perçu, futur, relations). Les scores varient de 0 à 100 ; le score le plus élevé est le plus grave.

²⁰ Score d'impression globale de changement du patient hémophile (PGIC-H) = Score visant à évaluer l'impression générale du patient quant au changement dans sa vie sur une échelle ordinaire de 7 points (1 : forte amélioration, 2 : amélioration modérée, 3 : légère amélioration, 4 : pas de changement, 5 : légère détérioration, 6 : détérioration modérée et 7 : forte détérioration). Les scores les plus bas indiquent la plus grande amélioration.

- La population d'analyse principale d'efficacité était la population mITT, correspondant à l'ensemble des patients ayant terminé la phase d'observation (en prophylaxie) et ayant reçu au moins une dose de marstacimab pendant la phase de traitement actif, soit 83 patients sur les 91 entrés dans la phase d'observation, dont 65 (78,3%) hémophiles A et 18 (21,7%) hémophiles B. A noter que les patients sortis prématurément de la phase sous traitement par marstacimab étaient inclus dans les analyses, avec prise en compte des données récoltées jusqu'à l'arrêt.
- L'ordre de la séquence hiérarchique des analyses pour le contrôle du risque alpha était la suivante :

Tableau 3 : Ordre de la séquence hiérarchique des analyses pour le contrôle du risque alpha pour l'Union Européenne

Ordre	Tests statistiques	Critères de jugement analysés
1	Non-infériorité	Différence des TSA moyens estimés des saignement traités (prophylaxie par marstacimab pendant phase de traitement actif - prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation)
2	Non-infériorité	Différence des TSA moyens estimés des saignements spontanés traités (prophylaxie par marstacimab pendant phase de traitement actif - prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation)
3	Non-infériorité	Différence des TSA moyens des saignements articulaires traités (prophylaxie par marstacimab pendant phase de traitement actif - prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation)
4	Non-infériorité	Différence du TSA moyen des saignements totaux traités ou non (prophylaxie par marstacimab pendant phase de traitement actif - prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation)
5	Non-infériorité	Différence des TSA moyens estimés des saignements articulaires cibles traités (prophylaxie par marstacimab pendant phase de traitement actif - prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation)
6	Supériorité	Différence des TSA moyens estimés des saignement traités (prophylaxie par marstacimab pendant phase de traitement actif - prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation)
7	Non-infériorité	Différence estimée des médianes de variations du score de la dimension « santé physique » du questionnaire Haem-A-QoL à 6 mois de traitement par rapport à l'inclusion dans l'étude
8	Non-infériorité	Différence estimée des médianes de variations du score total du questionnaire Haem-A-QoL à 6 mois de traitement par rapport à l'inclusion dans l'étude
9	Non-infériorité	Différence estimée des médianes de variations du score du questionnaire EQ-5D-5L à 6 mois de traitement par rapport à l'inclusion
10	Non-infériorité	Différence estimée des médianes de variations du score du questionnaire EQ-VAS à 6 mois de traitement par rapport à l'inclusion dans l'étude
11	Supériorité	Différence estimée des médianes de variations du score de la dimension « santé physique » du questionnaire Haem-A-QoL à 6 mois de traitement par rapport à l'inclusion dans l'étude
12	Supériorité	Différence des TSA moyens estimés des saignements spontanés traités (prophylaxie par marstacimab pendant phase de traitement actif - prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation)

13	Supériorité	Différence des TSA moyens des saignements articulaires traités (prophylaxie par marstacimab pendant phase de traitement actif - prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation)
14	Supériorité	Différence du TSA moyen des saignements totaux traités ou non (prophylaxie par marstacimab pendant phase de traitement actif - prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation)
15	Supériorité	Différence des TSA moyens estimés des saignements articulaires cibles traités (prophylaxie par marstacimab pendant phase de traitement actif - prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation)
16	Supériorité	Différence estimée des médianes de variations du score total du questionnaire Haem-A-QoL à 6 mois de traitement par rapport à l'inclusion dans l'étude
17	Supériorité	Différence estimée des médianes de variations du score du questionnaire EQ-5D-5L à 6 mois de traitement par rapport à l'inclusion
18	Supériorité	Différence estimée des médianes de variations du score du questionnaire EQ-VAS à 6 mois de traitement par rapport à l'inclusion dans l'étude

Résultats sur le critère de jugement principal

Le TSA moyen estimé des saignements traités était de 5,08 (IC à 95% : 3,40 ; 6,77) sous prophylaxie par marstacimab pendant la phase de traitement actif versus 7,85 (IC à 95% : 5,09 ; 10,61) sous prophylaxie conventionnelle par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation, **soit une différence des TSA moyens estimés de -2,77 (IC à 95% : -5,37 ; -0,16)**. Ainsi, il a été démontré :

- la non-infériorité du marstacimab versus concentrés de FVIII ou FIX (limite supérieure de l'IC 95% inférieur à la marge de non-infériorité prédéfinie de 2,5) (analyse n°1),
- puis sa supériorité (p = 0,0376) (analyse n°6), conformément à l'analyse hiérarchique prédéfinie.

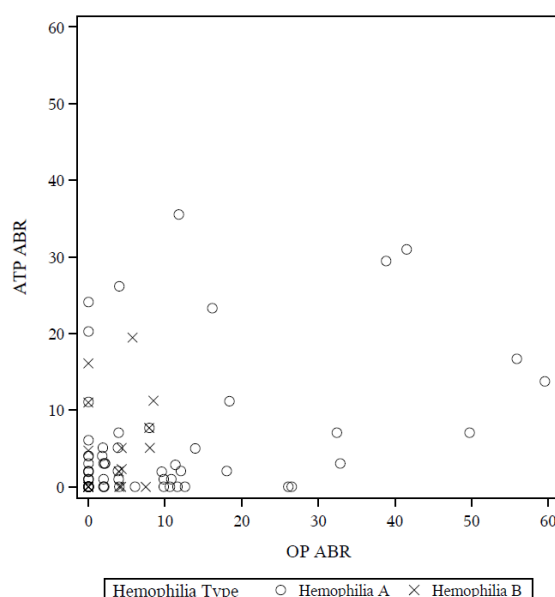
A noter que sur les 83 patients analysés, 39,8% (n=33/83) ont rapporté zéro saignement traité pendant la phase d'observation de 6 mois et 34,9% (n=29/83) pendant la phase de traitement par marstacimab de 12 mois :

- Hémophiles A (n=65) : 38,5% (25 patients) sans saignement pendant la phase d'observation versus 32,3% (21 patients) pendant la phase de traitement actif,
- Hémophiles B (n=18) : 44,4% (8 patients) sans saignement pendant la phase d'observation et pendant la phase de traitement actif.

Tableau 4 : Résultats du critère de jugement principal – Population mITT

Saignements traités	Prophylaxie par FVIII ou FIX pendant la phase d'observation (N=83)	Prophylaxie par marstacimab pendant la phase de traitement actif (N=83)
Résumé par catégorie		
Patients ayant terminé la phase, n (%)	83 (100)	78 (94,0)
0 saignement*	33 (39,8)	29 (34,9)
1 saignement*	9 (10,8)	7 (8,4)
2 saignements*	11 (13,3)	9 (10,8)
≥ 3 saignements*	30 (36,1)	33 (39,8)
Arrêts de la phase d'étude	0 (0,0)	5 (6,0)
TSA		
Moyenne estimée (IC 95%)	7,85 (5,09 ; 10,61)	5,08 (3,40 ; 6,77)
Médiane (Q1 ; Q3)	2,16 (0,00 ; 9,87)	2,02 (0,00 ; 6,09)
Min - Max	0,00 – 59,51	0,00 – 35,51
Comparaison des TSA		
Différence estimée	-2,77	

Saignements traités	Prophylaxie par FVIII ou FIX pendant la phase d'observation (N=83)	Prophylaxie par marstacimab pendant la phase de traitement actif (N=83)
IC 95%		-5,37 ; -0,16
p		0,0376
% réduction		35,2 (5,6 ; 55,6)



PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr Table Generation: 20FEB2025 (13:06)Output
File: /nda1_cdisc/B784_RRT_NI/adhe_53a31

Figure 2 : TSA individuels des saignements traités pendant la phase d'observation (OP) et de traitement actif (ATP)

La Figure 2 ci-dessus, présentant les TSA individuels des saignements traités pendant la phase d'observation et de traitement actif, montre l'hétérogénéité des résultats avec des valeurs extrêmes de certains patients notamment au cours de la phase d'observation.

Différentes analyses de sensibilité ont été réalisées pour évaluer notamment l'impact de l'augmentation de dose, de l'arrêt de traitement, des effets saisonniers en utilisant la population mITT. Aucune analyse n'a été réalisée sur la population Per Protocol.

Pour 11 patients, la dose de marstacimab a été augmentée de 150 mg à 300 mg (augmentation autorisée après au moins 6 mois de traitement) :

- **5 patients hémophiles A, soit 7,7% des patients hémophiles A inclus, et 6 patients hémophiles B, soit 33,3% des patients hémophiles B inclus,**
- Les durées médianes des traitements à 150 mg et 300 mg ont été respectivement de 251 et 108 jours,
- Chez ces patients, une diminution du TSA traité a été observée, passant d'une valeur moyenne de 14,03 à la dose de 150 mg à 3,42 après l'augmentation de la dose à 300 mg,
- L'analyse principale a uniquement évalué l'efficacité du marstacimab à la dose de 150 mg par semaine, en censurant les événements hémorragiques pendant ou après l'augmentation de la dose. L'analyse de sensibilité prenant en compte les saignements pendant et après l'augmentation de la dose a montré une différence des TSA moyens estimés de -3,20 (IC à 95% : -5,82 ; -0,58).

Cette analyse n'a pas inclus les résultats recueillis au cours des périodes ponctuelles de traitement préventives par concentrés de facteurs FVIII ou FIV en cas de situation à risque hémorragique.

A titre exploratoire (absence de contrôle du risque alpha), les résultats des analyses dans les différents sous-groupes prédéfinis ont été globalement cohérents avec ceux de l'analyse principale, à l'exception

de celles conduites selon le type d'hémophilie (hémophilie A vs hémophilie B) qui suggèrent une moindre efficacité du marstacimab en comparaison à la prophylaxie conventionnelle antérieure par FIX dans l'hémophilie B (cf. Figure 3) :

- Hémophilie A : TSA traités de 5,30 sous marstacimab versus 9,16 sous prophylaxie par FVIII,
- Hémophilie B : TSA traités de 4,71 sous marstacimab versus 3,26 sous prophylaxie par FIX.

De même il a été observé des TSA pour les saignements traités différents selon les régions d'inclusion, avec notamment un TSA de 4,52 pour les patients inclus en Europe(n=32) et de 7,55 pour ceux inclus en Asie (n=30).

Néanmoins, les faibles effectifs évalués et l'absence de tests d'interaction rend difficile l'interprétation de ces résultats.

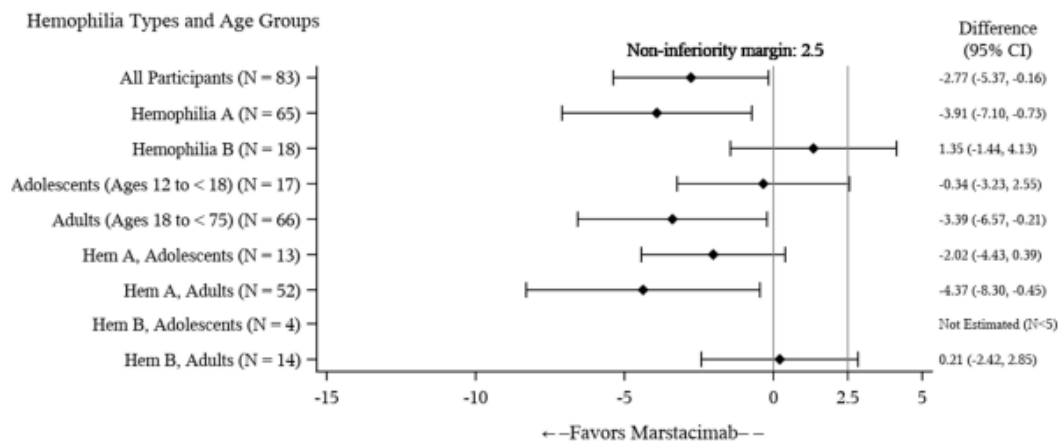


Figure 3 : Résultats des analyses en sous-groupe du critère de jugement principal par type d'hémophilie (hémophilie A vs hémophilie B) et par catégorie d'âge (adolescents de 12 à < 18 ans vs adultes).

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

Il a été démontré une non-infériorité statistiquement significative de la prophylaxie par marstacimab par rapport à la prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX sur les critères suivants :

- L'incidence des saignements spontanés traités (analyse n°2)
- L'incidence des saignements articulaires traités (analyse n°3)
- L'incidence des saignements totaux (traités ou non) (analyse n°4)
- L'incidence des saignements articulaires cibles traités (analyse n°5)

Ces résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Critère de jugement	Prophylaxie par FVIII ou FIX pendant la phase d'observation (N=83)	Prophylaxie par marstacimab pendant la phase de traitement actif (N=83)
Incidence des saignements spontanés (traités)		
N	83	83
TSA moyen estimé des saignements spontanés	5,86	3,78

IC 95%	(3,54 ; 8,19)	(2,25 ; 5,31)
Différence du TSA moyen estimé des saignements spontanés	-2,09	
IC 95%	(-4,23 ; 0,06)	
Marge de non-infériorité	Limite supérieure de l'IC 95% < 2,5	
Incidence des saignements articulaires (traités)		
N	83	83
TSA moyen estimé des saignements articulaires	5,66	4,13
IC 95%	(3,33 ; 7,98)	(2,59 ; 5,67)
Différence des TSA moyen estimé des saignements articulaires	Limite supérieure de l'IC 95% < -1,53	
IC 95%	(-3,70 ; 0,64)	
Marge de non-infériorité	Limite supérieure de l'IC 95% < 2,5	
Incidence des saignements totaux (traités ou non)		
N	83	83
TSA moyen estimé des saignements totaux	8,84	5,97
IC 95%	(5,97 ; 11,72)	(4,12 ; 7,81)
Différence des TSA moyens estimés des saignements totaux	-2,87	
IC 95%	(-5,61 ; 0,12)	
Marge de non-infériorité	Limite supérieure de l'IC 95% < 2,9	
Incidence des saignements articulaires cibles (traités)		
N	83	83
TSA moyen estimé des saignements articulaires cibles	3,36	2,51
IC 95%	1,59 ; 5,14	1,25 ; 3,76
Différence des TSA moyens estimés des saignements articulaires cibles	-0,86	
IC 95%	(-2,41 ; 0,70)	
Marge de non-infériorité	Limite supérieure de l'IC 95% < 1,2	

A noter que pour l'ensemble de ces critères de jugement, comme pour le critère de jugement principal, il y a eu davantage de patients sans aucun saignement pendant la prophylaxie antérieure par concentrés de FVIII ou FIX que pendant la phase de traitement par marstacimab :

- pour les saignements spontanés (traités) : 40 (48,2%) vs 35 (42,2%) patients
- pour les saignements articulaires (traités) : 40 (48,2%) vs 33 (39,8%) patients
- pour les saignements totaux (traités ou non) : 28 (33,7%) vs 22 (26,5%) patients
- pour les saignements articulaires cibles (traités) : 62 (74,7%) vs 54 (65,1%) patients

Résultats sur les critères de jugement de qualité de vie avec gestion du risque alpha

La qualité de vie des patients a été évaluée dans des analyses hiérarchisées à l'aide des questionnaires : Haem-A-QoL (pour les patients de 17 ans et plus), EQ-5D-5L et EQ-VAS.

Il a été démontré une non-infériorité statistiquement significative de la prophylaxie par marstacimab pendant la phase de traitement actif par rapport à la prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX pendant la phase d'observation sur les critères suivants :

- La variation du score de la dimension « santé physique » du questionnaire Haem-A-QoL (pour les patients de 17 ans et plus) (analyse n°7)
- La variation du score total du questionnaire Haem-A-QoL (pour les patients de 17 ans et plus) (analyse n°8)
- La variation de du score du questionnaire EQ-5D-5L (analyse n°9)
- La variation de du score du questionnaire EQ-VAS (analyse n°10)

Ces résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Critère de jugement	Prophylaxie par FVIII ou FIX pendant la phase d'observation (N=83)	Prophylaxie par marstacimab pendant la phase de traitement actif (N=83)
Variation du score de la dimension « santé physique » du questionnaire Haem-A-QoL (chez les 17 ans et plus) à 6 mois de traitement par rapport à l'inclusion dans chaque phase respective		
N	63	63
Médiane estimée de variation	-3,0	-6,1
IC 95%	(-8,2 ; 2,2)	(-12,6 ; 0,4)
Différence estimée des médianes de variation	-2,2	
IC 95%	(-9,1 ; 4,6)	
Marge de non-infériorité	Limite supérieure de l'IC 95% < 10	
Variation du score total du questionnaire Haem-A-QoL (chez les 17 ans et plus) à 6 mois de traitement par rapport à l'inclusion dans chaque phase respective		
N	63	63
Médiane estimée de variation	-1,2	-3,7
IC 95%	(-3,5 ; 1,1)	(-6,8 ; -0,6)
Différence estimée des médianes de variation	-2,8	
IC 95%	(-6,6 ; 1,0)	
Marge de non-infériorité	Limite supérieure de l'IC 95% < 7	
Variation du score du questionnaire EQ-5D-5L à 6 mois de traitement par rapport à l'inclusion dans chaque phase respective		
N	83	83
Médiane estimée de variation	0,0300	0,0752
IC 95%	(-0,0140 ; 0,0740)	0,0178 ; 0,1325)
Différence estimée des médianes de variation	0,0223	
IC 95%	(-0,0432 ; 0,0877)	
Marge de non-infériorité	Limite inférieure de l'IC 95% > -0,1	
Variation du score du questionnaire EQ-VAS (chez les adultes) à 6 mois de traitement par rapport à l'inclusion dans chaque phase respective		
N	83	83
Médiane estimée de variation	3,0	4,5

IC 95%	(-0,6 ; 6,6)	(1,4 ; 7,7)
Différence estimée des médianes de variation	0,6	
IC 95%	(-4,0 ; 5,1)	
Marge de non-infériorité	Limite inférieure de l'IC 95% > -9,5	

La supériorité de la prophylaxie par marstacimab par rapport à la prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX n'ayant pas été démontrée sur la variation du score de la dimension « santé physique » du questionnaire Haem-A-QoL (analyse n°11), la séquence hiérarchique des analyses a été interrompue.

Ainsi, en l'absence de contrôle du risque alpha, les autres analyses des critères de jugement d'efficacité sont considérées comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrites dans cet avis.

Résultats complémentaires issus de la cohorte des patients préalablement traités à la demande

Les analyses présentées ci-après ont été conduites à titre exploratoire selon le plan d'analyse statistique prédéfini destiné à l'Europe.

Ces analyses ont porté sur 33 patients entrés dans la phase de traitement actif (dont 2 adolescents), soit 89,1% (n=33/37) des patients sans inhibiteurs traités à la demande avant l'inclusion inclus dans la phase d'observation. Tous les patients étaient atteints d'une hémophilie sévère à l'exception d'un patient qui avait une hémophilie modérée.

Le TSA moyen estimé pour les saignements traités était de 3,18 (IC à 95 % : 2,09, 4,85) sous prophylaxie par marstacimab contre 38,00 (IC à 95 % : 31,03, 46,54) au cours du traitement à la demande par FVIII ou FIX, avec un ratio de TSA traités estimé à 0,084 (IC à 95 % : 0,059, 0,119).

3.2.2 Etude d'extension BASIS OLE (B7841007 - NCT05145127)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension multicentrique, de phase III, non-comparative, en ouvert, dont l'objectif principal était de d'évaluer la tolérance long terme du marstacimab en prophylaxie de routine chez des patients atteints d'hémophilie A sévère ou d'hémophilie B modérément sévère à sévère (définie par une activité du FVIII <1% ou une activité du FIX ≤ 2%, respectivement) avec ou sans inhibiteurs et ayant terminé l'étude pivot BASIS ou l'étude pédiatrique BASIS KIDS (en cours chez les patients âgés de <18 ans atteints d'hémophilie A sévère ou d'hémophilie B sévère à modérément sévère).

Comme pour l'étude pivot, les patients pouvaient être recrutés au sein de l'une des 2 cohortes suivantes : cohorte avec inhibiteurs ou cohorte sans inhibiteurs.

L'étude est prévue pour durer jusqu'à commercialisation du marstacimab dans chaque pays respectif ou jusqu'à 7 ans de traitement au sein de cette étude d'extension. Par conséquent, la durée de suivi de chaque patient dans l'étude est variable.

Précisions sur les données disponibles et les analyses d'efficacité réalisées (prévues au protocole)

L'étude a débuté le 17/11/2021 (1^{er} patient inclus) et la date d'extraction des données pour les analyses fournies était le 10/03/2023. Seules les données des patients de la cohorte sans inhibiteurs et ayant terminé l'étude BASIS au 10/02/2023 étaient disponibles, l'étude BASIS pour la cohorte avec inhibiteurs et l'étude BASIS KIDS étant toujours en cours.

Ainsi, seules les données des patients de la cohorte sans inhibiteurs (population de l'AMM et seules données disponibles) et issus de l'étude BASIS seront présentés dans cet avis.

Traitements reçus

Les patients ont poursuivi leur traitement prophylactique par marstacimab à la posologie établie à la fin de l'étude initiale (BASIS ou BASIS KID) : 150 mg chaque semaine ou 300 mg par semaine si la dose a été augmentée.

Concernant les traitements concomitants, comme dans l'étude initiale, un traitement concomitant par FVIII ou FIX était autorisé à la posologie minimale efficace prévue au RCP pour la prise en charge des saignements intercurrents ou la prévention à court terme des saignements en cas de situation à risque hémorragique (actes médicaux/dentaires, activités sportives ou physiques).

Population de l'étude

A la date d'extraction des données (10/03/2023), tous les patients inclus dans cette étude d'extension étaient sans inhibiteurs et issus de l'étude pivot BASIS.

A cette date, sur les 128 patients sans inhibiteurs ayant été inclus dans la phase d'observation de l'étude BASIS, 111 patients avaient terminé l'étude BASIS parmi lesquels :

- 3 n'avaient pas souhaité poursuivre dans l'étude d'extension (2/78 patients préalablement traités par concentrés de FVIII ou de FIX en prophylaxie et 1/33 patients préalablement traités par concentrés de FVIII ou de FIX à la demande).
- 88 avaient été inclus dans l'étude d'extension :
 - 59 préalablement traités par concentrés de FVIII ou de FIX en prophylaxie,
 - et 29 préalablement traités par concentrés de FVIII ou de FIX à la demande.

A noter que selon les informations fournies par le laboratoire, l'ensemble des 20 patients restants ont été inclus dans cette étude d'extension postérieurement à la date de l'analyse²¹.

Pour les 88 patients entrés dans l'extension :

L'analyse descriptive présentée a porté sur 87 des 88 patients entrés dans l'extension (données non disponibles pour un patient de la cohorte prophylaxie), incluant les 4 adolescents qui avaient été inclus dans l'étude BASIS. A noter que 2 patients sont sortis en cours d'étude à leur demande (issus de la cohorte traitée à la demande avant inclusion) mais ont été maintenus dans l'analyse (dont 1 patient en raison d'un manque d'efficacité).

A l'inclusion dans l'étude pivot, pour les 87 patients de la cohorte sans inhibiteurs analysés dans cette étude d'extension et dont les données sont disponibles à la date de l'extraction :

- 58 avaient préalablement été traités par concentrés de FVIII ou de FIX en prophylaxie et 29 préalablement traités par concentrés de FVIII ou de FIX à la demande,
- Tous étaient des hommes,
- L'âge médian était de 29,0 ans : 73 (83,9%) était des adultes (âgés de 18 à <75 ans) et 14 (16,1%) des adolescents (âgés de 12 à <18 ans),
- Le poids médian était de 70,4 kg (39,0 à 128,8 kg) et l'IMC médian de 23,8 kg/m² (15,6 à 38,9 kg/m²),
- Tous étaient atteints d'hémophilie sévère,
- 67 (77,0%) étaient atteints d'hémophilie A dont 11 adolescents et 20 (23,0) d'hémophilie B dont 3 adolescents.

²¹ La date d'extraction des données pour cette étude d'extension BASIS OLE était le 10/03/2023 et celle de l'étude BASIS était plus tardive, le 17/04/2023.

Les patients dont la dose avait été augmentée à 300 mg au cours de l'étude pivot ont poursuivi à cette dose dans cette étude d'extension.

Critères de jugement

Le critère principal de cette étude était la tolérance à long terme.

Les critères de jugement secondaires d'efficacité, évalués de façon descriptive sans contrôle du risque alpha, étaient similaires à ceux évalués dans l'étude pivot BASIS.

La population d'analyse pour ces critères de jugement était la population de tolérance, définie comme les patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

Résultats descriptifs sur les critères de jugement d'efficacité

Dans le cadre de l'étude pivot, les patients ont reçu un traitement prophylactique par marstacimab pendant 12 mois. Dans le cadre de cette étude d'extension, au moment de l'extraction des données, la durée de traitement supplémentaire par marstacimab était de 193,0 jours en médiane et 209,8 jours en moyenne (extrêmes de 34,0 à 483,0 jours).

Les résultats d'efficacité de cette étude d'extension à long terme montrent des TSA inférieurs à ceux observés dans l'étude pivot, de l'ordre de 2,30 pour les saignements traités chez les patients déjà sous prophylaxie par concentrés de facteurs à l'inclusion. Néanmoins, les données n'étant pas disponibles pour l'ensemble des patients à la date de l'analyse (analyse portant sur 63,7% des patients inclus dans l'étude pivot) et en l'absence de bras comparateur, elles ne permettent aucune conclusion robuste.

Ces résultats descriptifs sont résumés dans le tableau suivant :

Critère de jugement	Traitement préalable par FVIII ou FIX à la demande à l'inclusion et pendant la phase d'observation de l'étude pivot (N=29)	Traitement préalable par FVIII ou FIX en prophylaxie à l'inclusion et pendant la phase d'observation de l'étude pivot (N=58)	Total (N=87)
Taux de saignement annualisé (TSA) des saignements traités			
N	29	58	87
TSA moyen estimé des saignements traités	3,86	2,27	2,79
IC 95%	(2,02 ; 7,37)	(1,40 ; 3,67)	(1,90 ; 4,09)
Incidence des saignements articulaires (traités)			
N	29	58	87
TSA moyen estimé des saignements articulaires	1,87	1,87	1,88
IC 95%	(1,07 ; 3,26)	(1,14 ; 3,08)	(1,29 ; 2,74)
Incidence des saignements spontanés (traités)			
N	29	58	87
TSA moyen estimé des saignements spontanés	2,54	1,62	1,91
IC 95%	(1,22 ; 5,29)	(0,96 ; 2,73)	(1,26 ; 2,89)
Incidence des saignements articulaires cibles (traités)			
N	29	58	87
TSA moyen estimé des saignements articulaires cibles	0,90	0,91	0,94

IC 95%	(0,51 ; 1,58)	(0,36 ; 2,27)	(0,54 ; 1,63)
Incidence des saignements totaux (traités ou non)			
N	29	58	87
TSA moyen estimé des saignements totaux (traités ou non)	5,10	2,73	3,59
IC 95%	(3,25 ; 8,00)	(1,70 ; 4,38)	(2,56 ; 5,04)
Variation du score de santé articulaire de l'hémophilie (HJHS) à 180 jours de traitement par rapport à l'inclusion			
N	19	24	43
Moyenne observée de variation	1,1	-2,7	-1,0
Nombre d'articulations cibles			
N	29	58	87
Moyenne observée d'articulations cibles	0,07	0,10	0,09
Consommation totale de facteurs de coagulation			
N	29	58	87
Consommation annualisée moyenne (UI)	14 807,1	7 528,8	9 954,9

3.3 Profil de tolérance

L'évaluation du profil de tolérance du marstacimab chez les patients sans inhibiteurs repose essentiellement sur les données de l'étude pivot BASIS et de l'étude d'extension BASIS OLE.

Les données présentées ci-dessous sont issues des rapports de ces deux études, du RCP, du PGR, et de l'extraction de la base de données de tolérance du laboratoire fournie à l'EMA et résumée dans l'EPAR.

Exposition au marstacimab

Au total, 116 patients sans inhibiteurs ont reçu au moins une dose de marstacimab et 111 y ont été exposés au moins 12 mois (à l'issue de l'étude BASIS). Parmi eux, 88 patients ont été inclus et ont poursuivi le traitement dans l'étude BASIS OLE. La durée de traitement supplémentaire par marstacimab au sein de l'étude d'extension était de 193,0 jours en médiane et 209,8 jours en moyenne (34,0 à 483,0 jours). Ainsi, la durée médiane totale d'exposition au marstacimab au sein de ces deux études étaient de 518,5 jours (soit environ 17 mois) avec une durée maximale de 847 jours (soit environ 28 mois).

Evénements indésirables les plus fréquents

Au total, 69% (80/116) des patients ont présenté au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection (11,2%), les céphalées (6,9%), l'hypertension (6,9%) et le prurit (3,4%).

Evénements indésirables graves et décès

Au total, 7,8% (9/116) des patients ont présenté au moins un événement indésirable grave (10 événements indésirables graves au total). Ces événements étaient : un cas de perforation du tympan, un cas de douleur thoracique, un cas d'œdème périphérique, un cas d'amygdalite, un cas de contusion,

un cas d'hémorragie traumatique, deux cas d'hémarthrose, un cas de méningiome, un cas d'hémorragie. Le seul événement jugé possiblement lié au traitement était l'œdème périphérique au niveau de la jambe qui s'est spontanément résorbé après 3 jours.

Aucun décès n'a été rapporté au sein des études.

Evènements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Un seul patient a arrêté son traitement en raison d'un événement indésirable au cours de l'étude pivot. Il s'agissait d'un méningiome, considéré non lié au traitement.

Immunogénicité (source RCP)

Pendant la période de traitement de 12 mois de l'étude pivot BASIS :

- 19,8% (23/116) des patients traités par marstacimab évaluables pour les anticorps anti-médicament (AAM) ont développé des AAM. Les AAM étaient transitoires chez 61% (14/23) des patients et persistants chez 39% (9/23). Les titres d'AAM avaient disparu chez 95,7% (22/23) des patients à la fin de l'étude.
- 5,2% (6/116) des patients traités par marstacimab évaluables pour les anticorps neutralisants (AcN) ont développé des AcN. Les AcN ont été transitoires chez tous les patients et il n'y avait plus de trace d'AcN chez aucun patient à la fin de l'étude.

Bien que des concentrations moyennes légèrement inférieures de marstacimab (inférieures d'environ 24 % à 32 %) aient été signalées chez les patients présentant des AAM par rapport aux patients n'en présentant pas, les concentrations étaient largement superposées entre ces 2 groupes et, les AAM, y compris les AcN, n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif identifié sur la sécurité ou l'efficacité du marstacimab pendant la durée de traitement de 12 mois. Globalement, le profil de sécurité du marstacimab était similaire entre les patients avec présence d'AAM (y compris AcN) et ceux qui n'en avaient pas.

Dans l'étude d'extension BASIS OLE, un seul des 44 patients évaluables pour les AAM et continuant à recevoir du marstacimab pendant au moins 6 mois a connu une persistance des AAM.

Événements thromboemboliques

Aucun cas d'événement thromboembolique, de microangiopathie thrombotique ou de coagulation intravasculaire disséminée n'a été signalé.

Néanmoins, selon le RCP, la suppression de l'inhibition du TFPI peut augmenter le risque de coagulation du patient et contribuer au risque multifactoriel individuel d'événements thromboemboliques d'un patient.

Résumé des risques du plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'HYMPAVZY (marstacimab) (version 0.4, 17/04/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Thromboembolie
Informations manquantes	Aucun

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Dans l'hémophilie A

Le schéma recommandé pour la prophylaxie de routine par **HYMPAVZI (marstacimab)** est d'une dose de 150 mg en **injection sous-cutanée hebdomadaire (sous forme de stylo injecteur prérempli)**, pouvant être augmenté à 300 mg par injection lorsque le professionnel de santé estime que le contrôle des événements hémorragiques est insuffisant (Cf. RCP).

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

- **Les concentrés de FVIII : injections intraveineuses hebdomadaires ou pluri-hebdomadaires.** 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 voire une fois par semaine selon la spécialité). ALTUVOCT (efanesoctocog alfa), ayant obtenu un avis favorable de la CT en novembre 2024²², est la seule spécialité pouvant être administrée de façon hebdomadaire.
- **L'emicizumab (HEMLIBRA) : injections sous-cutanées répétées de manière hebdomadaire, bimensuelle ou mensuelle (poudre en flacon à reconstituer).**

Dans l'hémophilie B

Le schéma recommandé pour la prophylaxie de routine par **HYMPAVZI (marstacimab)** est d'une dose de 150 mg en **injection sous-cutanée hebdomadaire**, pouvant être adaptée à 300 mg par injection lorsque le professionnel de santé estime que le contrôle des événements hémorragiques est jugé insuffisant (Cf. RCP).

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

- **Les concentrés de FIX : injections intraveineuses généralement tous les 7, 10 voire 15 jours.**

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adolescent et adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude BASIS OLE (7841007 – NCT05145127)	Étude d'extension en ouvert visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité à long terme du marstacimab en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (activité du FVIII < 1 %) ou d'hémophilie B modérément sévère à sévère (activité du FIX ≤ 2 %) avec ou sans inhibiteurs	2030

→ Dans d'autres indications

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
----------------	-------------------	---------------------------

²² Disponible dans le cadre d'un accès compassionnel (AAC) dans l'indication suivante : « Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur, en échec thérapeutique par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants ou inéligibles à ces traitements, i.e. FVIII et/ou emicizumab, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible ».

Etude BASIS KIDS(7841008 –
NCT05611801)

Étude de phase III en ouvert visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du marstacimab **chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans** atteints d'hémophilie A sévère ou d'hémophilie B modérément sévère à sévère **avec ou sans inhibiteurs** et comparant 12 mois de traitement standard historique à une prophylaxie par le marstacimab.

4^{ème} trimestre 2028**Adolescent et adulte**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude BASIS (7841005 – NCT03938792)	Cohorte avec inhibiteurs Etude de phase III visant à de l'efficacité et de la sécurité du marstacimab chez les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie A sévère (activité du FVIII < 1 %) ou d'hémophilie B modérément sévère à sévère (activité du FIX ≤ 2 %) avec ou sans inhibiteurs	Juillet 2025

Enfant, adolescent et adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude BASIS OLE (7841007 – NCT05145127)	Étude de phase III d'extension en ouvert visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité à long terme du marstacimab en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (activité du FVIII < 1 %) ou d'hémophilie B modérément sévère à sévère (activité du FIX ≤ 2 %) avec ou sans inhibiteurs .	2030

4. Discussion

Au total, l'évaluation de la prophylaxie de routine par HYMPAVZI (marstacimab) chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A et B sévère et sans inhibiteurs repose essentiellement sur une étude clinique de phase III comparative (comparaisons intra-individuelles) non randomisée en ouvert et sa phase d'extension (études BASIS et BASIS OLE).

Un total de 128 patients hémophiles A ou B ont été inclus dans l'étude dans la cohorte sans inhibiteurs et repartis en 2 groupes selon les modalités de traitement avant inclusion, soit 37 patients ayant précédemment reçu un traitement « à la demande » par FVIII ou FIX et 91 un traitement prophylactique de routine par FVIII ou FIX. L'étude BASIS débutait par une phase d'observation de 6 mois pendant laquelle les patients continuaient de recevoir leur traitement antérieur (données utilisées comme contrôle pour les comparaisons intra-individuelles), suivie d'une phase de traitement actif de 12 mois où les patients recevaient une prophylaxie par marstacimab.

Chez les patients hémophiles A ou B sans inhibiteurs qui recevaient une prophylaxie de routine par concentrés de FVIII ou FIX avant l'inclusion et durant la phase d'observation, et ayant reçu au moins une dose de marstacimab (analyses principales, n= 83), il a été démontré en comparaison à une prophylaxie par concentrés de FVIII ou FIX et après 12 mois de traitement par marstacimab :

- La non-infériorité puis la supériorité ($p = 0,0376$) du marstacimab sur le taux de saignements annualisé (TSA) moyen estimé pour les saignements traités (critère de jugement principal) : TSA moyens estimés des saignements traités respectivement de 5,08 (IC à 95% : 3,40 ; 6,77) *versus* 7,85 (IC à 95% : 5,09 ; 10,61), soit une différence entre les groupes de -2,77 (IC à 95% : -5,37 ; -0,16).
- La non-infériorité du marstacimab sur les critères de jugements secondaires d'efficacité et de qualité de vie suivants (analyse hiérarchisée prédéfinie) : TSA moyen des saignements spontanés traités, des saignements articulaires traités, des saignements totaux (traités ou non), et des saignements articulaires cibles traités ; variation du score total et de la dimension « santé physique » du questionnaire Haem-A-QoL (patients de 17 ans et plus), du score EQ-5D-5L et du score EQ-VAS.

Dans l'étude d'extension en ouvert où tous les patients recevaient une prophylaxie par marstacimab, et après un suivi moyen d'environ 7 mois, le TSA moyen pour les saignements traités était de 2,27 dans le groupe de patients sous prophylaxie conventionnelle par concentrés de FVIII ou FIX avant inclusion (n=58) et de 3,86 pour ceux précédemment traités à la demande (n=29).

Le profil de tolérance du marstacimab chez les patients sans inhibiteurs est apparu acceptable au cours des études cliniques. Sur la base des données de l'étude BASIS et de sa phase d'extension (116 patients exposés, dont 111 au moins 12 mois, avec un maximum de 28 mois) les événements indésirables les plus fréquents ont été les réactions au site d'injection (11,2%), les céphalées (6,9%), l'hypertension (6,9%) et le prurit (3,4%). Un EI grave a été rapporté par 7,8% des patients, dont un jugé possiblement lié au marstacimab (œdème périphérique du mollet, spontanément résorbé). Un patient a arrêté son traitement en raison d'un événement indésirable (méningiome, considéré non lié au traitement). Aucun cas d'événement thromboembolique, de microangiopathie thrombotique ou de CVID n'a été rapporté, de même qu'aucun cas d'hypersensibilité grave ou systémique ni d'anaphylaxie.

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

- L'absence de données spécifiques dans le périmètre de l'indication revendiquée pour l'accès précoce, à savoir chez les patients présentant des difficultés d'accès veineux ou lorsque les alternatives ne sont pas envisageables.

- Les limites méthodologiques de l'étude pivot, qui doivent conduire à la prudence pour l'interprétation des résultats :
 - Le caractère ouvert de l'étude, 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, certains pouvant notamment prendre pour un saignement ce qui est en réalité une poussée d'arthrose, d'autant plus lorsque ce sont les patients qui documentent eux-mêmes les saignements. Le caractère ouvert fragilise encore davantage les analyses des critères de symptômes rapportés par le patient, critères entièrement subjectifs, et ne permet aucune conclusion formelle à partir des résultats observés dans l'étude BASIS d'autant que l'on ne peut exclure un possible biais d'attrition.
 - L'essai BASIS est présenté par le laboratoire comme un « cross-over à séquence unique ». Néanmoins, en l'absence de randomisation des périodes de traitement, cet essai ne peut être considéré comme tel. Il s'agit en effet d'un essai non randomisé avec comparaison intra-individuelle « avant/après », dont le niveau de preuve est bien inférieur à un essai en cross-over.
 - L'absence de données robustes permettant d'évaluer l'intérêt d'une prophylaxie par marstacimab en comparaison à une prophylaxie conventionnelle par les concentrés de facteurs VIII déjà disponibles ou par emicizumab dans l'hémophilie A (développements non concomitants), et en comparaison à une prophylaxie conventionnelle par les concentrés de facteurs IX dans l'hémophilie B. A défaut de comparaisons directes en bras parallèles :
 - On peut regretter l'absence de comparaisons intra-individuelles versus traitement antérieur de bonne qualité méthodologique. Des comparaisons avant/après ont été conduites dans l'étude BASIS, mais bien qu'elles montrent une réduction du TSA sous prophylaxie par marstacimab en comparaison à la prophylaxie antérieure par FVIII ou FIX conventionnels, elles ne permettent pas de conclure formellement sur le bénéfice apporté, en raison d'une probable surestimation des différences observées, du fait notamment :
 - de l'absence de prise en compte ad hoc de l'évolution naturelle de la maladie, de l'effet de régression à la moyenne et de l'effet placebo,
 - de l'hypothèse supposée vérifiée que les périodes d'exposition (contrôle/traitée) étaient identiques en termes de risque et de mesure des saignements, qui semble remise en cause par la grande variabilité intra-individuelle entre les deux périodes,
 - d'un possible biais de sélection, du fait que les analyses portaient sur un sous-groupe de malades inclus dans la phase observationnelle (91,2%), et que les 8 patients non-inclus avaient présenté un TSA moyen des saignements traités au cours de la phase observationnelle supérieur à celui des 83 patients retenus dans l'analyse (7,88 vs 9,75). On peut de plus s'interroger sur la bonne conduite de l'étude du fait que ces patients sont sortis sur le motif qu'ils ne remplissaient pas l'un des critères d'éligibilité alors qu'ils avaient déjà été inclus et avaient commencé l'étude.
 - que les périodes avec traitements préventifs, avec augmentation de posologie du marstacimab et avec arrêt de traitement ont été exclues de l'analyse

principale. Toutes ces exclusions entraînent un risque important de biaiser l'effet traitement en excluant des périodes à risque de saignements.

- que la prophylaxie conventionnelle par FVIII ou IX reçue pendant la phase d'observation était probablement non optimale, et non représentative de celle pratiquée en France en particulier dans l'hémophilie A. En effet, le régime de traitement prophylactique devait rester stable durant toute la phase d'observation et un changement significatif de la dose ou de la fréquence d'administration n'était pas autorisé, ce qui n'est pas conforme aux recommandations actuelles qui sont d'intensifier la prophylaxie en cas de saignement intercurrent. En outre, il est apparu que chez certains patients, les doses de facteur étaient nettement inférieures à celles classiquement utilisées. On peut souligner pour les patients hémophiles A un TSA anormalement élevé durant la phase d'observation sous prophylaxie par FVIII (TSA moyen des saignements traités de 9,16) en comparaison à ceux observés dans d'autres études cliniques récentes incluant un bras de traitement par prophylaxie conventionnelle et à ceux observés en pratique courante en France (avis d'expert). Ces TSA apparaissent également plus élevés que ceux observés dans les études de phase III récentes ayant évalué des alternatives. Selon l'EPAR et des analyses post-hoc réalisées à la demande de l'EMA, ce TSA élevé pourrait être lié à une mauvaise observance de certains patients au début de l'étude (TSA moyen de 4,73 (IC 95 % : 2,89, 6,58) sous marstacimab et de 4,83 (IC 95 % : 3,07, 6,59) sous FVIII après exclusion de ces patients).
- On observe une grande variabilité des réponses intra-individuelle entre la phase d'observation sous prophylaxie conventionnelle et celle sous marstacimab. Certains patients ont présenté des TSA pour les saignements traités beaucoup plus élevés sous marstacimab que durant la phase d'observation et inversement. Des patients non-répondeurs ou faibles répondeurs au marstacimab ont été identifiés (TSA des saignements traités jusqu'à 35), sans qu'à ce jour il n'ait pu être identifié de facteur pronostic de la réponse.
- Pour tous les critères de jugement liés aux saignements, bien que l'on observe une réduction du TSA moyen en comparaison à une prophylaxie de routine conventionnelle, on observe également un pourcentage similaire voire diminué de patients sans aucun épisode hémorragique ou ayant un faible taux de saignements (TSA < 2) notamment pour les saignements articulaires, ainsi qu'un taux médian similaire entre ces 2 périodes (de l'ordre de 2). A noter que le critère cliniquement pertinent « pourcentage de patients sans saignement traité » faisait partie des critères secondaires clés de l'étude dans le protocole initial qui prévoyait son analyse avant l'analyse de supériorité sur le critère de jugement principal. Néanmoins ce critère a été supprimé de la séquence hiérarchique plus de deux ans après le début de l'étude (amendement 7 du 24/03/2022). Au moment de cette suppression, 99% des patients étaient déjà inclus dans l'étude et la majorité avait déjà commencé le marstacimab. On ne peut écarter le fait que cette décision ait été motivée par les données, ce qui soulève des incertitudes supplémentaires quant à la conduite de l'étude et à la démonstration de la supériorité.
- Les résultats des analyses en sous-groupe chez les patients hémophiles B, certes exploratoires (absence de test d'interaction et de méthode de gestion du risque alpha), suggèrent une efficacité moindre de la prophylaxie par marstacimab en comparaison à celle conventionnelle par FIX (TSA moyen des saignements traités : 4,71 versus 3,26), contrairement à ce qui est observé dans la population hémophile A. Ces résultats remettent en cause l'hypothèse d'absence d'hétérogénéité de l'effet traitement entre hémophilie A et hémophilie B et sont source de fortes incertitudes quant au fait de pouvoir généraliser l'effet observé

dans la population globale à ces deux populations de patients. A noter que 33% (6/18) des patients hémophiles B analysés ont eu une augmentation de dose à 300 mg au cours de l'étude contre 7,7% des patients hémophiles A.

- Les effectifs de patients hémophiles B inclus (en particulier adolescents) sont faibles, notamment au regard des études pivot ayant évalué les FIX précédemment, ce qui contribue aux incertitudes quant à l'efficacité et la tolérance du marstacimab dans cette population.
- A noter que les résultats de l'étude BASIS observés dans le groupe de patients préalablement traités à la demande suggèrent des TSA des saignements traités sous marstacimab moins élevés que ceux observés dans le groupe de patients préalablement traités par prophylaxie conventionnelle. Néanmoins leur portée est limitée car ils portent sur des effectifs plus faibles (n=33) et dans un contexte où l'on dispose de données comparatives chez les patients préalablement traités en prophylaxie.
- Les résultats d'efficacité issus de l'étude d'extension ont une portée limitée au regard du caractère non comparatif de l'étude et du fait qu'ils portent sur un sous-groupe des patients de l'étude pivot.
- Bien qu'aucun événement thrombotique n'ait été rapporté au cours des études cliniques de phase III, on dispose à ce jour d'un faible recul d'utilisation sur un nombre limité de patients, dans un contexte où ce traitement devrait possiblement être administré à vie. Le risque thrombotique potentiel en lien avec son mécanisme d'action (inhibiteur du TFPI pouvant augmenter la coagulation) est mentionné dans le RCP et figure comme risque identifié pour un autre médicament de la même classe pharmacologique. De plus, la conduite à tenir dans les situations à risque thrombotique reste mal définie et pourrait être difficile à mettre en œuvre, notamment concernant la nécessité d'arrêter le traitement 6 à 12 jours avant une intervention chirurgicale (cf. RCP), cette anticipation d'arrêt n'étant pas compatible avec les situations de chirurgie en urgence. A cela s'ajoute le fait que le marstacimab n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents d'événements thromboemboliques et que l'expérience est limitée chez les patients présentant une maladie aiguë sévère (Cf. RCP), ces patients pouvant présenter un risque accru d'événements thromboemboliques avec l'utilisation de ce médicament.
- L'absence de données démontrant un impact du marstacimab sur le parcours de soin ou de vie du patient, notamment par rapport à HEMLIBRA (emicizumab) dans l'hémophilie A et aux concentrés de FIX à demi-vie prolongée dans l'hémophilie B.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance ainsi que des limites susmentionnées en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'HYMPAVZI (marstacimab) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. L'impact supplémentaire sur l'organisation des soins / le parcours de soin et de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. 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 de d'HYMPAVZI (marstacimab) 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 :

- L'hémophilie (A ou B) se caractérise principalement par des hémorragies articulaires (hémarthroses) et musculaires (hématomes) spontanées ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne grave, après traumatisme ou chirurgie.
- La prévalence de l'hémophilie A est estimée à environ 1/5 000 chez les hommes et celle de l'hémophilie B à environ 1/30 000 chez les hommes. En France, les données du réseau FranceCoag recensaient au 13/06/2024 :
 - 7 422 patients atteints d'hémophilie A, dont 2 147 (28,9 %) avec une forme sévère.
 - 1 786 patients atteints d'hémophilie B, dont 416 (23,5 %) avec une forme sévère
- En l'absence de traitement ou en cas de traitement sous-optimal, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée (selon la situation, les concentrés de FVIII par voie IV et l'emicizumab par voie SC dans l'hémophilie A, et les concentrés de FIX - notamment ceux à demi-vie prolongée - par voie IV dans l'hémophilie B) dans la mesure où les situations ne permettant pas d'envisager les alternatives thérapeutiques, y compris en cas de difficulté d'accès veineux, sont exceptionnelles et difficiles à identifier, en particulier chez les adolescents et adultes et que par ailleurs l'apport d'HYMPAVZI (marstacimab) dans la prise en charge des patients hémophiles A ou B n'est à ce jour pas démontré dans ces situations.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans l'indication considérée dans la mesure où il existe des traitements appropriés.

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

HYMPAVZI (marstacimab) dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car :

- Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients dans l'indication concernée par la présente demande, compte tenu :
 - de l'absence de données cliniques dans cette population spécifique,
 - des données cliniques disponibles, aussi bien dans l'hémophilie A que l'hémophilie B, qui ne permettent pas d'évaluer de façon robuste l'intérêt d'une prophylaxie par HYMPAVZI (marstacimab), notamment en comparaison à une prophylaxie conduite avec les alternatives disponibles, avec des incertitudes quant à son efficacité qui ne permettent notamment pas d'exclure une efficacité moindre que celle des alternatives, et des incertitudes quant au risque thrombotique en lien avec son mécanisme d'action (premier anti-TFPI chez les patients hémophiles sans inhibiteur).
- Le plan de développement n'est pas jugé adapté du fait principalement de l'absence d'étude clinique ayant évalué HYMPAVZI (marstacimab) 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, HYMPAVZI (marstacimab) ne peut être regardé comme étant susceptible, en l'état actuel des données disponibles, de venir le couvrir.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de d'HYMPAVZI (marstacimab) dans l'indication « HYMPAVZI est indiqué en prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg et atteints :

- d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur VIII, ou
- d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX, FIX < 1 %) sévère sans inhibiteurs du facteur IX,

présentant des difficultés d'accès veineux ou lorsque les alternatives ne sont pas envisageables. »

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.