



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 MARS 2021

turoctocog alfa pégol
ESPEROCT 500 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 et 3 000 UI,
poudre et solvant pour solution injectable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme, et plus particulièrement l'arthropathie hémophilique.

Les patients peuvent être pris en charge selon deux modalités de traitement : un traitement à la demande des accidents hémorragiques, ou bien une prophylaxie de façon continue, intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale.

La prophylaxie au long cours est le traitement de référence chez l'enfant hémophile sévère. Il n'existe pas de consensus sur la place de la prophylaxie chez l'adulte.

Jusqu'à récemment, le seul traitement de 1^{ère} intention de l'hémophilie A en l'absence d'inhibiteurs était substitutif et reposait sur l'administration intraveineuse de concentrés de facteur VIII de coagulation, recombinants ou d'origine plasmatique. Pour la prophylaxie au long cours des patients avec une hémophilie A sévère uniquement, on dispose désormais d'une alternative représentée par

l'emicizumab (HEMLIBRA), un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui imite la fonction coagulatrice du FVIII et qui s'administre par voie sous-cutanée.

Place du médicament

Considérant :

- la démonstration de l'efficacité d'ESPEROCT (turoctocog alfa pégol) dans le traitement et la prévention des saignements en cas d'hémophilie A sévère dans une étude non comparative,
- l'absence de donnée démontrant un bénéfice, notamment en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport aux alternatives disponibles,
- l'état actuel des connaissances, qui ne permet pas d'exclure tout risque d'apparition d'effets cliniques délétères liés à une potentielle accumulation de PEG notamment dans les plexus choroïdes, au terme de nombreuses années de traitement, risque potentiel mentionné dans le PGR, dans un contexte où les alternatives disponibles ne présentent pas ce risque,
- et au regard des nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles, aussi bien pour le traitement des saignements que pour la prophylaxie au long cours, qui contribuent à la couverture du besoin médical,

la Commission considère qu'ESPEROCT (turoctocog alfa pégol) n'a pas de place dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A à partir de 12 ans.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ¹ .
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.
ASMR	Sans objet
ISP	ESPEROCT (turoctocog alfa pégol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Considérant : - la démonstration de l'efficacité d'ESPEROCT (turoctocog alfa pégol) dans le traitement et la prévention des saignements en cas d'hémophilie A sévère dans une étude non comparative, - l'absence de donnée démontrant un bénéfice, notamment en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport aux alternatives disponibles, - l'état actuel des connaissances, qui ne permet pas d'exclure tout risque d'apparition d'effets cliniques délétères liés à une potentielle accumulation de PEG notamment dans les plexus choroïdes, au terme de nombreuses années de traitement, risque potentiel mentionné dans le PGR, dans un contexte où les alternatives disponibles ne présentent pas ce risque, - et au regard des nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles, aussi bien pour le traitement des saignements que pour la prophylaxie au long cours, qui contribuent à la couverture du besoin médical, la Commission considère qu'ESPEROCT (turoctocog alfa pégol) n'a pas de place dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A à partir de 12 ans.
Population cible	Sans objet

¹ Bien que le laboratoire ne sollicite pas le remboursement dans la prophylaxie à long terme chez les patients âgés de moins de 20 ans, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité ESPEROCT (turoctocog alfa pegol), poudre et solvant pour solution injectable sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, qui a obtenu une AMM le 20 juin 2019 dans l'indication : « Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ».

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir qu'il ne sollicite pas le remboursement dans la prophylaxie à long terme chez les patients âgés de 12 ans à moins de 20 ans. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer chacune des indications dans l'entièreté de l'AMM

ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) est un nouveau concentré de facteur VIII recombinant (rFVIII) humain à demi-vie prolongée². Il s'agit d'un conjugué covalent de la protéine turoctocog alfa avec un polyéthylène glycol (PEG) de 40 kDa.

A ce jour trois autres médicaments pégylés ont obtenu une AMM dans l'hémophilie, pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques, tous avec une AMM **restreinte aux patients de plus de 12 ans** comme ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) :

- Deux concentrés de FVIII recombinants indiqués dans l'hémophilie A : ADYNOVI (rurioctocog alfa pegol - PEG de 20 kDa, deux chaînes de 10 kDa) et JIVI (damoctocog alfa pegol - PEG de 60 kDa, deux chaînes de 30 kDa) ;
- Un concentré de FIX recombinant indiqué dans l'hémophilie B : REFIXIA (nonacog bêta pegol - PEG de 40 kDa).

Aucun de ces médicaments n'est disponible en France, la Commission ayant rendu un avis défavorable pour leur prise en charge par la solidarité nationale³.

La restriction d'AMM des facteurs pégylés aux patients de plus de 12 ans est liée aux incertitudes quant au risque potentiel d'accumulation de PEG dans le plexus choroïde, mentionné dans le PGR, dont les conséquences cliniques à long terme chez l'homme ne sont à ce jour pas connues, avec l'impossibilité de surveiller et détecter ce risque en pratique clinique. Pour l'ensemble de ces produits, l'EMA a conditionnée l'AMM à la mise en place d'une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) afin d'évaluer ce risque à long terme.

Pour rappel, la pégylation est une technologie déjà utilisée pour plusieurs médicaments, notamment pour des médicaments autorisés en pédiatrie dans le traitement de l'hépatite C chronique ou de la leucémie⁴. Néanmoins aucun de ces médicaments n'est destiné à être administré par voie intraveineuse de façon répétée et potentiellement à vie dès l'âge de 12 ans.

Dans l'hémophilie, le développement de concentrés de FVIII à demi-vie prolongée vise essentiellement à alléger les contraintes d'administration en prophylaxie, tout particulièrement chez les jeunes enfants atteints d'une forme sévère d'hémophilie, en diminuant le nombre d'injections intraveineuses hebdomadaires et potentiellement le recours à un dispositif d'accès veineux central. Pour la prophylaxie à long terme chez les patients âgés d'au moins 12 ans, la posologie recommandée par le RCP d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) est de 50 UI/kg tous les 4 jours. Pour les FVIII dits conventionnels (non modifiés) la posologie initiale recommandée est habituellement de 20 à 40 UI/kg 2 à 3 fois par semaine ou à des intervalles de 2 à 3 jours, et pour ELOCTA (efmoroctocog alfa)⁵, facteur VIII à demi-vie prolongée, de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours.

² Selon le RCP, les études de pharmacocinétique ont montré que chez les adultes, la demi-vie d'ESPEROCT était 1,6 fois plus longue par rapport aux produits de facteur VIII non modifiés.

³ Avis de la Commission de la Transparence REFIXA du 31 janvier 2018, ADYNOVI du 10 avril 2019 et JIVI du 5 juin 2019.

⁴ ONCASPAR et PEGASYS.

⁵ Utilise une technologie autre que la pégylation pour le prolongement de la demi-vie du FVIII (fusion avec le fragment Fc d'une immunoglobuline humaine recombinante).

Pour les patients avec une hémophilie A sévère sans inhibiteur, on dispose par ailleurs depuis mars 2020 de l'emicizumab (HEMLIBRA), un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui s'administre par voie sous-cutanée 1 fois par semaine, toutes les 2 semaines, ou toutes les 4 semaines. Ces options thérapeutiques peuvent être utilisées dans toutes les tranches d'âge.

02 INDICATIONS

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Patients non préalablement traités

La sécurité et l'efficacité d'ESPEROCT chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies.

[...]

Posologie

La dose, l'intervalle entre les administrations et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie, du taux cible de l'activité de facteur VIII ainsi que de l'état clinique du patient. Le nombre d'unités de facteur VIII administré s'exprime en Unités Internationales (UI), ce qui correspond au standard de concentration actuel de l'OMS pour les produits de facteur VIII. L'activité du facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au taux plasmatique humain normal), soit en Unités Internationales par dl (par rapport au Standard International actuel pour le facteur VIII plasmatique). Une Unité Internationale (UI) d'activité du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans 1 ml de plasma humain.

Traitement à la demande et traitement des épisodes hémorragiques

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 2 UI/dl.

La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'unités (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl).

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à l'efficacité clinique, au cas par cas.

Les instructions concernant la posologie d'ESPEROCT lors du traitement à la demande et lors du traitement des épisodes hémorragiques sont présentées dans le tableau 1. Un taux d'activité du facteur VIII plasmatique doit être maintenu à un taux égal ou supérieur aux taux plasmatiques décrits (en UI par dl ou % de la normale). Pour le traitement des hémorragies, une dose unique maximale d'ESPEROCT de 75 UI/kg et une dose totale maximale de 200 UI/kg/24 heures peuvent être administrées.

Instructions pour le traitement des épisodes hémorragiques avec ESPEROCT : cf. RCP.

Prise en charge péri-opératoire

Le taux et les intervalles d'injection dans le cas d'une chirurgie dépendent de la procédure et de la pratique locale. Une dose unique maximale d'ESPEROCT de 75 UI/kg et une dose totale maximale de 200 UI/kg/24 heures peuvent être administrées.

La fréquence des injections et la durée du traitement doivent toujours être ajustées individuellement en fonction de la réponse clinique pour chaque patient.

Le tableau 2 fournit des recommandations générales pour la détermination des posologies d'ESPEROCT lors de la prise en charge péri-opératoire. Il convient de maintenir une activité de facteur VIII égale ou supérieure à l'intervalle de référence. (Tableau 2 : cf. RCP)

Prophylaxie

La dose recommandée est de 50 UI d'ESPEROCT par kg de poids corporel tous les 4 jours.

Les doses et intervalles d'administration peuvent être ajustés en fonction du taux de facteur VIII obtenu et du profil hémorragique individuel.

Population pédiatrique

Chez les adolescents (âgés de 12 ans et plus), la dose est la même que celle des adultes.

Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, la sécurité à long terme n'a pas été établie.

Mode d'administration

ESPEROCT est réservé à une utilisation intraveineuse. »

04 BESOIN MEDICAL⁶

L'hémophilie A est une maladie de transmission héréditaire récessive (chromosome X) due à un déficit en facteur VIII. Elle survient quasi exclusivement chez les garçons et est transmise par les femmes dites conductrices. Sa prévalence en Europe est estimée à environ 1/6 000.

La sévérité clinique de l'hémophilie A dépend du taux plasmatique en facteur VIII : sévère (<1 UI/dL), modérée (1-5 UI/dL) ou mineure (6-40 UI/dL). Selon les données du réseau FranceCoag⁷, parmi les 6 847 patients hémophiles A suivis en France en décembre 2020, 30% avait une forme sévère, 13% une forme modérée et 58% une forme mineure.

Les saignements les plus fréquents sont articulaires (hémarthroses pathognomoniques de l'hémophilie A) et musculaires (hématomes). L'évolution de l'hémophilie sévère non traitée est mortelle dans l'enfance ou l'adolescence. Peu ou insuffisamment traitées, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme ou chirurgie.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme, et plus particulièrement l'arthropathie hémophilique.

Les patients peuvent être pris en charge selon deux modalités de traitement : en traitement à la demande, lors de la survenue d'un accident hémorragique, ou bien en prophylaxie de façon continue, intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale. Le traitement à la demande consiste à traiter un épisode hémorragique déclaré en administrant le facteur FVIII déficitaire. La prophylaxie vise la prévention des saignements

⁶ PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) HEMOPHILIE. Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation. 2019.

⁷ Réseau FranceCoag. Hémophilie A. Statistiques nationales.

https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on

graves, des hémarthroses spontanées et de la principale complication qui est l'arthropathie hémophilique.

L'une des principales problématiques liées au traitement de l'hémophilie A sévère et parfois de l'hémophilie modérée est la contrainte thérapeutique liée aux injections répétées en prophylaxie, tout particulièrement chez les enfants.

Chez les enfants ayant une hémophilie sévère, le traitement prophylactique au long cours est le traitement de référence, à mettre en place dès la 1^{ère} ou la seconde hémarthrose de préférence et devant être poursuivies au moins jusqu'à la fin de la croissance.

Chez les adultes ayant une hémophilie sévère, il n'existe aucune recommandation à l'heure actuelle sur les modalités de mise en place et de réalisation d'une prophylaxie au long cours. Elle peut être indiquée chez certains patients de manière intermittente ou continue pour limiter l'aggravation d'une arthropathie existante et améliorer la qualité de vie, mais l'intérêt de la prophylaxie systématique n'est pas établi.

Pour la prophylaxie au long cours des patients sans inhibiteur actif et/ou de titre élevé, de nombreux concentrés de FVIII administrés par voie IV sont actuellement disponibles, d'origine plasmatique ou recombinante. On dispose également depuis mars 2020 d'une alternative thérapeutique représentée par l'emicizumab (HEMLIBRA), un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui imite la fonction coagulatrice du FVIII, qui s'administre par voie sous-cutanée à dose fixe, indiquée uniquement en cas d'hémophilie A sévère. Pour les FVIII dits conventionnels (non modifiés) la posologie initiale recommandée est habituellement de 20 à 40 UI/kg 2 à 3 fois par semaine ou à des intervalles de 2 à 3 jours, et pour ELOCTA (efmoroctocog alfa), FVIII à demi-vie prolongée, de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours (par voie IV ou via un dispositif d'accès veineux central). Pour l'emicizumab (HEMLIBRA), la posologie recommandée est d'une injection sous-cutanée 1 fois par semaine, ou toutes les 2 semaines, ou toutes les 4 semaines. Ces options thérapeutiques peuvent être utilisées dans toutes les tranches d'âge.

Pour le traitement à la demande des saignements et la prophylaxie avant chirurgie, la prise en charge repose sur les concentrés de FVIII, l'emicizumab n'étant pas indiqué.

Le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII est la complication la plus sévère du traitement par FVIII et se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Cette complication est plus fréquente dans les formes sévères : elle surviendrait chez près de 30 % des patients hémophiles sévères (95 % des inhibiteurs sont détectés au cours des 50 premiers jours d'exposition), et serait plutôt de l'ordre de 5 à 10 % en cas de forme modérée ou mineure. Chez ces patients, la présence d'inhibiteurs peut aggraver l'hémophilie en neutralisant le facteur VIII endogène et ainsi rendre sévère le phénotype du patient. Cette complication a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie.

En cas d'hémophilie A sévère avec inhibiteur, il est donc recommandé d'instaurer rapidement un protocole d'induction de tolérance immune (ITI) pour tenter d'éradiquer les anticorps inhibiteurs. En cas d'épisode hémorragique, l'utilisation de concentrés de facteur de coagulation VII activé ou de complexe prothrombique activé (agents dits « by-passant ») peut être une alternative au facteur VIII.

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les concentrés de FVIII disponibles et par l'emicizumab.

Il existe néanmoins un besoin médical à disposer de nouvelles alternatives efficaces et bien tolérées qui permettraient d'alléger les contraintes liées aux schémas d'administration en prophylaxie au long cours.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Facteurs VIII recombinants						
KOGENATE BAYER (octocog alfa) <i>Bayer Healthcare</i>	Non	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.	01/07/2015 (réévaluation du SMR)	Important	ASMR V	Oui
HELIXATE NEXGEN (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>			01/07/2015 (réévaluation du SMR)		-	Oui
ADVATE (octocog alfa) <i>Baxter</i>	Non		16/06/2004 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
REFACTO AF (moroctocog alfa) <i>Pfizer</i>	Non		18/01/2006 (extension chez l'enfant < 6 ans)			
			07/07/1999 (avis d'inscription REFACTO)	Important	-	Oui
	29/04/2009 (avis d'inscription REFACTO AF)					
NOVOEIGHT (turoctocog alfa) <i>Novo Nordisk</i>	Non	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	Oui
NUWIQ (simoctocog alfa) <i>Octapharma</i>	Non	Peut être utilisé à tout âge.	22/07/2015 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui

IBLIAS (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>	Non		14/12/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui
KOVALTRY (octocog alfa) <i>Bayer Healthcare</i>			14/12/2016 Inscription		ASMR V	Oui
AFSTYLA (lonococog alfa) <i>CSL Behring</i>	Non		05/07/2017 Inscription	Important	ASMR V	Oui
ELOCTA (efmorococog alfa) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Non	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)	17/02/2016 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
Facteurs VIII d'origine plasmatique						
FACTANE (FVIII de coagulation humain) <i>LFB-Biomédicaments</i>	Non	Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII. Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune	Avis initial : non déterminé 16/10/2013 (avis d'inscription FACTANE)	Important	-	Oui (depuis 2002)
OCTANATE (FVIII de coagulation humain) <i>Octapharma</i>	Non	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	04/10/2006 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
Autre						
HEMLIBRA⁸ (emicizumab) <i>Roche</i>	Non (anticorps monoclonal humanisé bispécifique)	HEMLIBRA est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A <u>sévère</u> (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) <u>sans inhibiteur anti-facteur VIII</u> . HEMLIBRA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.	2/10/2019 (extension d'indication)	Important	ASMR IV	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que disposant d'une AMM dans « le traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A », ADYNOVI (rurioctocog alfa pegol) et JIVI (damococog alfa pegol) ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où ils ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale⁹.

⁸ HEMLIBRA (emicizumab) est uniquement indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII. HEMLIBRA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. »

⁹ Avis de la Commission de la Transparence ADYNOVI du 10 avril 2019 et JIVI du 5 juin 2019 (demandes d'inscription).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) dans l'indication AMM évaluée sont :

- Dans le traitement des épisodes hémorragiques (à la demande ou intercurrents sous prophylaxie) et dans la prise en charge péri-opératoire : tous les concentrés de FVIII cités dans le tableau,
- Pour la prophylaxie à long terme des épisodes hémorragiques :
 - o tous les concentrés de FVIII cités dans le tableau ;
 - o et HEMLIBRA (emicizumab) uniquement chez les patients atteints d'une hémophilie A sévère.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui retenu par l'AMM européenne.

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE		Avis disponible (HTA)
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte	
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM	-
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM	Oui
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM	-
Belgique	En cours	En cours	-
Espagne	Oui	Celle de l'AMM	Oui (accès limité)
Italie	Oui (remboursement octroyé, en cours de négociation du prix)	Celle de l'AMM	Oui (accès limité)
République Tchèque	Oui	Celle de l'AMM	-
Hongrie	Oui	Celle de l'AMM	-
Suisse	Oui	Celle de l'AMM	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

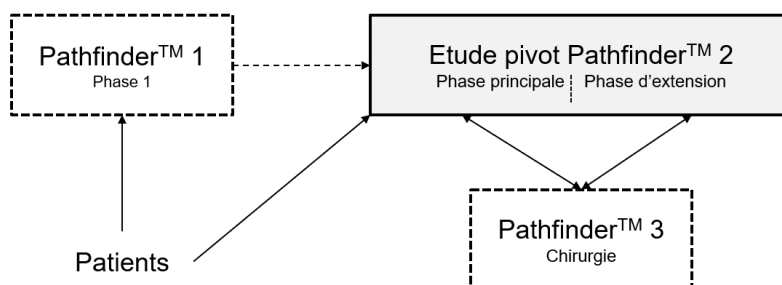
La demande d'inscription d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) repose essentiellement sur 2 études cliniques réalisées chez des patients atteints d'hémophilie A sévère, préalablement traités par FVIII, et âgés de 12 ans et plus :

- Une étude de phase III (PATHFINDER 2), multicentrique, en ouvert, réalisée chez 186 patients, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité **de la prophylaxie au long cours** des épisodes hémorragiques et la tolérance du turoctocog alfa pegol. L'évaluation de son efficacité dans le traitement à la demande des saignements faisait partie des objectifs secondaires. Cette étude comportait une phase principale non randomisée, puis deux phases de suivi dont l'une randomisée.
- Une étude de phase III (PATHFINDER 3), multicentrique, simple bras, réalisée chez 36 patients, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du turoctocog alfa pegol au cours d'interventions

chirurgicales majeures chez les patients hémophiles initialement inclus dans l'étude PATHFINDER 2.

Le laboratoire a également fourni les études PATHFINDER 1 et PATHFINDER 5 qui ne seront pas détaillées, s'agissant pour la première d'une étude dont l'objectif principal était l'évaluation de la pharmacocinétique et pour la 2^{ème} d'une étude conduite dans une population pour laquelle l'AMM n'a pas été obtenue (patients de moins de 12 ans).

Figure 1. Schéma du programme de développement clinique du turoctocog alfa pegol (études PATHFINDER 1, 2 et 3)



07.1 Efficacité

7.1.1 Etude PATHFINDER 2 : traitement à la demande et prophylaxie au long cours

Référence	Giangrande P, et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: efficacy and safety in severe haemophilia A. Thromb Haemost. 2017 Jan 26;117(2):252-61
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01480180
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du turoctocog alfa pegol pour la prophylaxie à long terme des épisodes hémorragiques et sa tolérance en termes d'immunogénicité, chez des patients à partir de 12 ans avec une hémophilie A sévère préalablement traités par FVIII. L'évaluation de son efficacité dans le traitement à la demande des saignements faisait partie des objectifs secondaires.
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, non randomisée pour la phase principale, en ouvert, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 30 janvier 2012 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 25 septembre 2015 (gel de la base de données) Etude complétée : 10 décembre 2018 (phases d'extension partie 2) Date de gel de base des données de la partie 2 : 29 janvier 2019 Etude conduite dans 77 centres dans 22 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 4 patients)
Principaux critères d'inclusion	- Patients de sexe masculin ≥ 12 ans (excepté pour la France, Hongrie, Allemagne, Croatie, Pays-Bas, Russie et Israël où la limite inférieure était de 18 ans) avec un poids supérieur à 35 kg et un indice de masse corporelle (IMC) ≤ 35 - Patients avec une hémophilie sévère (taux de facteur VIII $< 1\%$) - Patients préalablement traités, définis par une exposition d'au moins 150 jours à un Facteur VIII
Principaux critères de non inclusion	- Hypersensibilité connue ou suspectée à un des traitements de l'étude - Antécédents ou présence d'inhibiteurs du FVIII (titre $\geq 0,6$ UB/mL à la sélection) - Patients positifs au VIH avec un taux de CD4 $\leq 200/\mu\text{L}$ ou une charge virale de $> 400\,000$ copies/mL - Coagulopathie autre que l'hémophilie A

	- Antécédents d'événements thromboemboliques (infarctus du myocarde, maladie cérébrovasculaire, ou thrombose veineuse profonde) - Nombres de plaquettes $\leq 50\ 000/\mu\text{L}$, ALAT 3 fois supérieur à la valeur normale de référence, créatinine 1,5 fois supérieur à la valeur normale de référence - Patients traités par chimiothérapie ou modulateurs immunitaires
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	- Hémostase non atteinte après traitement (épisodes hémorragiques non contrôlés après 48h malgré un bon usage du turoctocog alfa pegol) - Formation d'inhibiteurs au FVIII ($> 5\ \text{BU}$ ou $\geq 0,6$ et $\leq 5\ \text{BU}$) - Allergie / anaphylaxie au traitement - Utilisation d'autres facteurs de coagulation : FVIII, FIX, FVII et autres produits contenant du FVIII comme du plasma frais congelé ou cryoprécipité - Utilisation de facteurs anti-coagulants (ex : héparine ou anti-vitamine K)
Schéma de l'étude	Phase principale Durée : au moins 6 mois Deux groupes parallèles : traitement à la demande (n=12) et prophylaxie au long cours (n=175). Fin de la phase principale : lorsque tous les patients du groupe « prophylaxie » avaient été exposés au turoctocog alfa pegol pendant une durée minimum de 50 jours soit 26 semaines. En cas d'intervention chirurgicale majeure, les patients pouvaient passer dans l'étude PATHFINDER 3. Figure 2. Schéma de la phase principale de l'étude PATHFINDER 2 Phase de suivi facultative - Partie 1 L'objectif principal de cette phase était l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'une prophylaxie par turoctocog alfa pegol à la posologie de 75 UI/kg tous les 7 jours. Les patients avaient la possibilité de poursuivre le traitement et d'entrer dans la phase de suivi. Les patients ayant peu saigné au cours de la phase principale sous prophylaxie (≤ 2 épisodes hémorragiques au cours des 6 derniers mois) étaient éligibles à la randomisation (2 :1) pour recevoir ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) : • 1 injection tous les 7 jours, • 1 injection tous les 4 jours (identique à celle de la phase principale). - Partie 2 Les patients pouvaient poursuivre leur traitement. La fréquence d'administration de la prophylaxie pouvait être modifiée. Figure 3. Schéma de la phase d'extension de l'étude PATHFINDER 2

	Partie 1 Partie 2 Nombre saignements (<6 mois) Visite 13 Fin de la phase principale Visite 14 n ≥ 3 A la demande N8-GP 20-75 UI/kg <i>Non randomisés</i> Prophylaxie N8-GP 50 UI/kg Q4D 1 visite toutes les 8 semaines Visites 15 - 16 Visite 17 Visites 18 - Vn Fin étude n < 3 Prophylaxie N8-GP 50 UI/kg Q4D Prophylaxie N8-GP 75 UI/kg Q7D Visites 14a - 16 Visite 17 Visites 18 - Vn Fin randomisation V14 à V16 toutes les 4 semaines / V16 à V17 8 semaines V17 à V19 toutes les 4 semaines / V19a à Vn 8 semaines
Traitements étudiés	Phase principale Les patients n'étaient pas randomisés. A la discrétion du patient et de l'investigateur, ils pouvaient recevoir : <u>Groupe traitement à la demande</u> : ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) 20 à 75 UI/kg, par voie intraveineuse, selon la sévérité et la localisation du saignement <u>Groupe prophylaxie</u> : ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) 50 UI/kg tous les 4 jours (intervalle de 96 heures), par voie intraveineuse, A noter qu'à la discrétion de l'investigateur, l'intervalle d'administration pouvait être réduit et ramené à 2 injections par semaine. En cas d'épisode hémorragique sous prophylaxie : ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) 20 à 75 UI/kg, par voie intraveineuse, selon la sévérité et la localisation du saignement. Phase de suivi (parties 1 et 2) - <u>Traitement à la demande</u> : même posologie que la phase principale - <u>Traitement en prophylaxie</u> : (patients randomisés pour la partie 1) • ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) 75 UI/kg tous les 7 jours, par voie intraveineuse, • ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) 50 UI/kg tous les 4 jours (intervalle de 96 heures), par voie intraveineuse, • En cas d'épisode hémorragique : même posologie que la phase principale. En cas d'intervention chirurgicale mineure au cours de l'étude Administration d'une dose supplémentaire d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) de 50 à 75 UI/kg ou administration d'une dose suffisante pour atteindre le taux de FVIII :C de 100% avant chirurgie (afin de prévenir les saignements péri-opératoires).
Critère de jugement principal	Phase principale Les deux co-critères de jugement principal étaient : - Efficacité : taux annualisé moyen des saignements (Annual Bleeding Rate ABR) dans le groupe prophylaxie : défini par le nombre de saignements ou symptômes de saignements traités par un facteur de coagulation. Les saignements étaient évalués par le patient ou l'aidant, ou par l'investigateur en cas d'hospitalisation et de saignement sévère. Les saignements liés à une procédure chirurgicale n'étaient pas inclus. - Tolérance : incidence d'inhibiteurs du Facteur VIII $\geq 0,6$ UB : calculée par la méthode Bethesda-Nijmegen et défini par l'incidence d'inhibiteurs du FVIII présent dans le sang. L'analyse principale de ces critères était réalisée dans la population en FAS. Phase de suivi (partie 1 et partie 2) Les deux co-critères de jugement principal ont été également évalué au long terme au cours des deux parties de la phase d'extension : - Partie 1 : les données d'efficacité de la phase principale et de la partie 1 ont été combinées ; - Partie 2 : les données de la phase principale, de la partie 1 et de la partie 2 ont été combinées.

	En cas de localisation multiple de saignements survenus lors d'un seul évènement, l'ensemble de ces saignements a été compté comme 1 épisode hémorragique et 1 seule réponse hémostatique a été évaluée. Pour ce type de saignements et en cas de différentes réponses au traitement rapportées, la réponse la moins bonne était prise en compte pour les analyses.
Critères de jugement secondaires	<u>Critère de jugement considéré comme confirmatoire, évalué par le patient et l'investigateur (population FAS) :</u> Efficacité hémostatique dans le traitement des épisodes hémorragiques, évaluée par le succès ou l'échec thérapeutique sur une échelle à quatre points mesure la réponse hémostatique (excellente, bonne, moyenne et nulle) - Excellente : soulagement rapide de la douleur et/ou des signes de saignements dans les 8 heures après une injection initiale ; - Bonne : soulagement certain de la douleur et/ou des signes de saignements dans les 8 heures après une injection unique, mais nécessitant possiblement une injection supplémentaire 24 ou 48h après pour obtenir une résolution complète ; - Modérée : effet bénéfique probable ou léger dans les 8 heures après une l'injection initiale et nécessitant plus d'une injection pour la résolution ; - Aucune : pas d'amélioration ou aggravation dans les 8h suivant l'injection initiale. Le succès du traitement était défini par les réponses avec des scores excellents ou bons Le succès du traitement était défini par les réponses avec des scores excellents ou bons ; l'échec du traitement était défini par les réponses avec des scores moyens ou faibles. <u>Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires figuraient :</u> - consommation en FVIII par saignement, - qualité de vie (évaluée sur l'échelle spécifique de l'hémophilie HAEM-A-QOL et les questionnaires génériques EQ-5D VAS et EQ-5D).
Taille de l'échantillon	<u>Phase principale</u> Le nombre de patients à inclure a été calculé conformément aux recommandations de l'EMA pour permettre l'évaluation des co-critères principaux lors de la phase principale. Il était prévu d'inclure 172 patients, dont 160 dans le groupe prophylaxie et 12 dans le groupe à la demande.
Méthode d'analyse des résultats	Pour l'ensemble des critères de jugement, tous les tests statistiques ont été effectués en tant que tests unilatéraux avec un seuil de significativité de 2,5%. <u>Co-critères principaux</u> <u>Efficacité de la prophylaxie</u> Les hypothèses pour évaluer l'efficacité de la prophylaxie par ESPEROCT était basées sur les taux annualisés moyens de saignements (ABR) historiques (données rapportées avant l'étude). L'efficacité en prophylaxie, estimée selon la Loi de Poisson, était considérée comme démontrée si l'ABR observé au cours de la phase principale était inférieur : - d'au moins 50% au taux historique pour les patients traités antérieurement à la demande (soit significativement < 12), - et d'au moins 25% du taux historique pour les patients traités antérieurement en prophylaxie (soit significativement < 8,5), Au total, la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95% devait être inférieure à 8,5. Les mêmes hypothèses étaient testées au cours de la partie 1 de la phase de suivi. Pour la phase principale, cinq analyses de sensibilité étaient prévues au protocole (analyse selon un modèle différent, analyse sans imputer la durée planifiée de l'étude, analyse imputant la dernière observation rapportée (LOCF) sans imputer les arrêts survenant le 1^{er} mois, analyse imputant pour tous les arrêts le taux de saignements observé dans la période manquante par un minimum de 24 saignements / année, analyse des données sur 12 mois chez les patients qui avaient une durée planifiée d'au moins 12 mois. Tolérance : incidence d'inhibiteurs du FVIII

Le co-critère d'évaluation principal de l'étude était l'incidence des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII ayant un titre $\geq 0,6$ UB.

Dans cette étude, il a été considéré comme acceptable d'observer un nombre de patients présentant un inhibiteur d'au plus 2%, correspondant à la détection d'au plus 1 patient avec inhibiteur parmi 50 patients recevant un traitement en prophylaxie. En considérant un intervalle de confiance unilatéral à 97,5%, la borne supérieure de l'intervalle de confiance ne devait pas dépasser 6,8%.

Critère secondaire confirmatoire

Afin de contrôler le risque d'erreur de type I, ce critère était testé si et seulement si l'évaluation sur le critère principal était positive.

Un taux de succès en termes de réponse hémostatique de 80 % était considéré comme l'objectif à atteindre. En raison des variations pouvant être observées dans l'étude, il a été considéré dans le protocole que l'efficacité hémostatique d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) était démontré si le taux de succès était proche de 80%, avec une différence en valeur absolue de 15% au maximum, soit une borne inférieure de l'IC à 97,5% du taux de succès $> 65\%$.

Populations d'analyse

Deux populations d'analyse ont été définies :

- Full Analysis Set (population FAS)
- Safety Analysis Set (population analyse de la tolérance) (population SAS)

Les populations FAS et SAS étaient identiques et comprenaient l'ensemble des patients exposés turoctocog alfa pegol.

Résultats :

► Effectifs

Pour la phase principale de l'étude, un total de 186 patients a été inclus et ont reçu du turoctocog alfa pegol. Douze patients ont été traités à la demande et 175 ont reçu un traitement prophylactique au long cours. Vingt patients (11,4%) du groupe prophylaxie et 1 patient (8,3%) du groupe traitement à la demande ont arrêté prématurément l'étude, principalement en raison de « critère d'exclusion post-randomisation ».

La disposition des patients au cours de la phase principale de l'étude sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 1. Etude Pathfinder 2 : disposition des patients à l'inclusion dans la phase principale

	<u>Prophylaxie</u> ESPEROCT 50 UI/kg tous les 4 jours (ou 2x/semaine)	<u>A la demande</u> ESPEROCT 20 à 75 UI/kg
Patients exposés	175 (100,0)	12 (100,0)
Phase principale		
Sorties d'étude, n (%)	20 (11,4)	1 (8,3)
Incluant :		
- EI	0	0
- Inefficacité du traitement	1 (0,6)	0
- Absence d'observance	3 (1,7)	0
- Autres	4 (2,3)	0
- Critère d'exclusion post-randomisation	12 (6,9)	1 (8,3)
Patients avec une exposition <1 mois	6 (3,4)	0
Patients ayant terminé la phase principale	155 (88,6)	11 (91,7)
Poursuite dans la phase de suivi partie 1		
n (%)	143 (81,7)	7 (58,3)
A la dose de 50 UI/kg tous les 4 jours*	105 (60,0)	-
A la dose de 75 UI/kg tous les 7 jours	38 (21,7)	-
Populations		
FAS	175 (100,0)	12 (100,0)
SAS	175 (100,0)	12 (100,0)

Patients inclus dans l'étude Pathfinder 3 (pour intervention chirurgicale)	22 (12,6)	1 (8,3)
--	-----------	---------

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus dans l'étude avaient un âge moyen de 31,1 ans (12 à 66 ans), dont 25 adolescents âgés entre 12 et 17 ans tous inclus dans le groupe en prophylaxie. La majorité était d'origine caucasienne (74,2 %).

Avant l'entrée dans l'étude 80,1% des patients avaient reçu un traitement prophylactique avec des facteur VIII recombinants ou plasmatiques, les autres avaient été traités par FVIII à la demande.

Les principales caractéristiques des patients et de la maladie sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 2. Etude Pathfinder 2 – Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans la phase principale (Population FAS)

	Prophylaxie ESPEROCT 50 UI/kg tous les 4 jours (ou 2x/semaine) N=175	A la demande ESPEROCT 20 à 75 UI/kg N=12
Age moyen (années) (ET)	30,6 (12,5)	39,8 (13,9)
Poids moyen (kg) (ET)	75,0 (14,4)	73,5 (12,8)
IMC moyen (kg/m²) (ET)	24,3 (3,9)	24,3 (4,4)
Origine, n (%)		
- Asiatique	31 (17,7)	4 (33,3)
- Noire ou Afro-américain	8 (4,6)	3 (25,0)
- Caucasienne	134 (76,6)	5 (41,7)
- Autre	2 (1,1)	-
Patients sous prophylaxie à l'inclusion, n (%)	149 (85,1)	-
Durée moyenne en prophylaxie, mois (ET)	109,6 (95,8)	
Dose moyenne (ET)	28,1 (10,0)	
Type de FVIII, n (%) :		
- Plasmatiques	13 (8,7)	
- Recombinants	136 (91,3)	
ABR* moyen les 12 derniers mois (ET)	9,9 (26,7)	
ABR médian les 12 derniers mois (min ; max)	3,0 (0 ; 264)	
Patients traités à la demande à l'inclusion, n (%)	26 (14,9)	12 (100,0)
Durée moyenne à la demande, mois (ET)	162,9 (158)	307,2 (195)
Dose moyenne (ET)	35,2 (22,8)	25,0 (6,6)
Type de FVIII, n (%) :		
- Plasmatiques	13 (50,0)	6 (50,0)
- Recombinants	13 (50,0)	6 (50,0)
ABR* moyen les 12 derniers mois (ET)	30,2 (24,6)	54,3 (56,8)
ABR médian les 12 derniers mois (min ; max)	24,0 (2 ; 90)	33,0 (4 ; 215)

* Taux de saignement annualisé

► Caractéristiques des saignements survenus au cours de la phase principale, population FAS

Au total, 968 saignements ont été traités chez 117 patients, dont 45% dans le groupe sous prophylaxie par ESPEROCT (turoctocog alfa). Près de 70% des saignements étaient spontanés, 30% traumatiques et moins de 1% ont été rapportés après une intervention chirurgicale mineure.

Parmi les patients traités dans le groupe prophylaxie, 37,7% n'ont pas eu de saignement nécessitant un traitement au cours de l'étude.

La majorité des saignements était localisée au niveau des articulations (65,4%) et dans 99,2% des cas ces saignements étaient considérés comme légers/modérés. Un total de 8 saignements sévères a été rapporté, dont 6 dans le groupe prophylaxie (saignements articulaires).

► Critère de jugement principal d'efficacité (évalué par les patients ou l'investigateur en cas de saignements sévères/hospitalisation), phase principale, population FAS

Chez les patients traités en prophylaxie (1 injection tous les 4 jours), le taux annualisé moyen de saignement (ABR) a été de 3,7 (IC95% : 2,94 ; 4,66) et l'ABR médian de 1,33. Conformément au plan d'analyse statistique, le traitement prophylactique ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) a donc été considéré comme un succès (limite supérieure de l'intervalle de confiance de l'ABR moyen < 8,5).

Les résultats des analyses de sensibilité ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Pour information, dans le groupe traité à la demande, l'ABR moyen a été de 31,95 et l'ABR médian de 30,87.

► Critère de jugement secondaire avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation), phase principale, population FAS

La réponse hémostatique globale dans le traitement des saignements survenus au cours de la phase principale de l'étude, quel que soit le groupe de traitement, a été considéré comme un succès par l'investigateur dans 84,2 % (IC95% 80,0 ; 87,7) des cas. Conformément au protocole, l'efficacité hémostatique d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) a été considérée comme démontrée (borne inférieure de l'IC à 95% du taux de succès > 65%).

Pour information, le taux de succès a été de 88,4% (IC95% : 80,0 ; 93,5) chez les patients traités à la demande et de 83,7% (IC95% : 79,0 ; 87,5) chez ceux recevant une prophylaxie.

► Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses, phase principale de l'étude

Les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Parmi les 968 saignements traités, 83,6% ont été résolus avec une injection d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) : 77,5% chez les patients traités par prophylaxie et 88,5% chez ceux traités à la demande.

La dose moyenne utilisée pour traiter un épisode hémorragique a été de 64,6 UI/kg pour les patients traités par prophylaxie et de 41,0 UI/kg pour les patients traités à la demande.

► Données exploratoires issues de la phase de suivi

Conformément au plan d'analyse statistique, la démonstration de l'efficacité d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) reposait sur la partie principale de l'étude. Les résultats d'efficacité issus de cette phase de suivi facultative ne seront donc pas détaillés.

Pour information, la partie 1 de cette phase de suivi devait permettre de documenter l'efficacité d'une prophylaxie au long cours à la posologie de 75 UI/kg tous les 7 jours. Ce schéma d'administration n'a pas été validé par l'AMM compte tenu de l'incertitude sur les résultats observés et dans une population sélectionnée de patients. En effet parmi les 120 patients ayant accepté d'intégrer la phase de suivi et qui étaient éligibles à la randomisation (1 :2) entre une prophylaxie à la dose de 50 UI/kg tous les 4 jours et une prophylaxie à la dose de 75 UI/kg tous les 7 jours, seuls 46% (n=55/120) des patients ont accepté d'être randomisés (motifs de refus non disponibles). Les résultats exploratoires issus de cette partie 1 suggèrent par ailleurs un ABR plus élevé avec le schéma en une injection par semaine en comparaison à celui en une injection tous les 4 jours, mais avec un intervalle de confiance très large : 1,77 (IC95% : 0,59 ; 5,32) versus 3,57 (2,13 ; 6,00), ratio = 2,02 (IC95% : 0,60 ; 6,80). En notant par ailleurs que parmi les 61 patients qui sont passés à la prophylaxie hebdomadaire au cours de la phase de suivi, plus de la moitié (n=37) sont repassés à un schéma d'administration d'une injection tous les 4 jours.

7.1.2 Etude PATHFINDER 3 : efficacité peropératoire^{10,11}

7.1.2.1 Principaux éléments de méthode

Schéma de l'étude

L'étude PATHFINDER 3 (3860) est étude de phase III, multicentrique, multicentrique, ouverte, simple bras, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et de tolérance de N8-GP au cours des procédures chirurgicales majeures de patients atteints d'hémophilie A sévère (concentration en facteur VIII <1%).

Les patients inclus devaient avoir été initialement inclus dans l'étude PATHFINDER 2 et avoir reçu au moins 5 doses d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol). Etaient inclus les patients ayant une intervention chirurgicale majeure programmée nécessitant une surveillance quotidienne du facteur VIII et de l'état de la plaie pendant au moins 3 jours. A la fin de l'étude, les patients réintégraient PATHFINDER 2.

L'étude prévoyait 1 à 5 visites par patient, sur 2 à 5 semaines.

Traitement reçu

Le patient recevait une 1^{ère} dose de 50 UI/kg à l'hôpital lors de la visite 1 de sélection afin de calculer le taux de récupération du FVIII et déterminer la dose de turoctocog alfa pegol à administrer pendant et après la chirurgie. Puis les doses suivantes étaient administrées :

- Jour de l'intervention (J0, visite 2) : administration d'une première dose de charge préopératoire dans les 2 heures avant le début de l'intervention (dose calculée pour obtenir un taux de FVIII plasmatique compris entre 80% à 100%).
- Environ 12 heures après la dose de charge : administration d'une seconde dose afin de maintenir les taux plasmatiques de FVIII au-dessus de 50%.
- Après chirurgie (J1 à J14) : dose ajustée pour atteindre un taux de FVIII plasmatique $\geq$ 50% entre J1 et J6. Entre J6 et J14, le taux cible était fixé à la discrétion de l'investigateur.

Le traitement reçu dans le cadre de l'étude PATHFINDER 2 était poursuivi entre la visite 1 et la visite 2, sauf décision de l'investigateur.

En cas de saignement nécessitant un traitement à domicile, le traitement par turoctocog alfa pegol devait être administré dès son identification et le patient devait contacter l'investigateur immédiatement et indépendamment de la gravité du saignement. L'investigateur avait la responsabilité de déterminer la gravité du saignement. La dose à administrer en cas de saignement était comprise entre 20 et 75 UI/ kg, une seconde dose pouvant être administrée dans les 8 heures. La dose maximale à administrer dans les 24 heures était de 200 UI/kg.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'efficacité hémostatique au cours de la chirurgie sur une échelle à quatre points, évalué par l'Investigateur/le chirurgien le jour de l'intervention (excellente, bonne, moyenne ou nulle).

L'efficacité hémostatique intra-opératoire était définie comme suit :

- Excellente : meilleure que prévue dans ce type de procédure
- Bien : comme prévu dans ce type de procédure
- Modéré : moins qu'optimale pour le type d'intervention mais maintien de la réponse hémostatique sans changement de traitement
- Aucune : saignement dû à une réponse thérapeutique insuffisante malgré un dosage adéquat, requérant un changement de traitement.

¹⁰ Hampton K, et al. First report on the safety and efficacy of an extended half-life glycoPEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A. Haemophilia. 2017 Sep;23(5):689-96.

¹¹ Tosetto A and al. Turoctocog alfa pegol provides effective management for major and minor surgical procedures in patients across all age groups with severe haemophilia A: Full data set from the pathfinder 3 and 5 phase III trials. Haemophilia. 2020 May;26(3):450-458.

Critères secondaires

Parmi les critères secondaires figuraient, l'utilisation moyenne de turoctocog alfa pegol pendant la chirurgie et pendant les jours 1 à 6 de la période post-opératoire

Analyses statistiques des résultats

Les résultats ont été présentés de façon purement descriptive. Aucune analyse statistique n'était prévue par le protocole.

7.1.2.2 Résultats

Effectifs et caractéristiques des patients

Au total, 36 patients ont été inclus et 35 ont terminé l'étude. L'âge moyen des patients était de 40,6 ans (intervalle : 15-69), l'IMC moyen était de 25,5 kg/m² et la majorité était d'origine caucasienne (83,3%).

Tous les patients inclus dans l'étude avaient déjà reçu un traitement prophylactique ou à la demande avec du FVIII pour une exposition d'au moins 150 jours, et étaient sans antécédents d'inhibiteurs anti-FVIII. Près de 80% des patients (n=28/36) recevaient une prophylaxie dans le cadre de l'étude PATHFINDER 2.

Interventions chirurgicales

ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) a été évalué au cours de 49 chirurgies majeures (11 patients sur 35 ont eu plusieurs chirurgies, entre 2 et 4), dont 3 chirurgies urgentes et 46 programmées conformément au protocole. Les interventions les plus fréquentes étaient orthopédiques, en particulier des chirurgies du genou (38,8% des interventions).

Critère de jugement principal (évalué par patients et investigateurs)

L'efficacité hémostatique au cours de la chirurgie a été jugée excellente dans 51,0% (n=25/49) des cas et bonne dans 44,9% (n=22/49) des cas, soit un taux de succès estimé à 95,9%. L'efficacité a été considérée comme modérée au cours de deux interventions (4,1%).

Critères de jugement secondaires

Un seul patient a eu une injection pendant l'acte opératoire. La dose administrée d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) était de 20,7 UI/kg. Tous les patients ont reçu une dose en période pré-opératoire (Jour 0), qui était en moyenne de 55,7 UI/kg (intervalle : 27,2 - 86,2 UI/kg). Le jour de l'intervention chirurgicale, les patients ont reçu 1 à 3 doses de turoctocog alfa pegol (1 dose pour 18 actes, 2 doses pour 29 actes et 3 doses pour 2 actes).

Quatre saignements du site opératoire ont été constatés dans la période post-opératoire, deux entre J1 et J6 et deux entre J7 et J14.

Un total de 11 transfusions sanguines a été administré à 5 patients au décours de 5 interventions, 2 en période intra-opératoire et 9 en post-opératoire.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études PATHFINDER 2 et PATHFINDER 3 à l'aide de 4 questionnaires, deux questionnaires génériques (EQ-5D VAS et EQ-5D) et deux questionnaires spécifiques aux patients hémophiles (Haemo-QOL et HAEM-A-QOL). Celle-ci ayant été analysée comme un critère exploratoire de façon descriptive, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude PATHDINFER 2

Les données de tolérance sont présentées sur la population SAS correspondant à l'ensemble des patients exposés au turoctocog alfa pegol, soit un total de 186 patients.

Exposition au traitement

Les durées moyennes de journées d'exposition au traitement (phase principale + partie 1 de la phase d'extension) ont été de 326 jours dans le groupe sous prophylaxie 50 UI/kg 1 fois tous les 4 jours ou deux fois par semaine de 133 jours dans le groupe traité à la demande et de 118,9 jours dans le groupe sous prophylaxie 75 UI/kg 1 fois tous les 7 jours.

Près de 93% des patients ont eu au moins une période d'exposition au traitement supérieure à 50 jours.

Données générales

1 827 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 170 patients (91,4%) exposés au traitement par turoctocog alfa pegol. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngites (32,3%), céphalées (23,1%), infections des voies respiratoires supérieures (22,6%), arthralgies (22,6%) et diarrhées (13,4%).

Parmi ces EI, 63 rapportés chez 33 patients (17,7%) ont été considérés comme graves dont 2 évalués comme possiblement ou probablement reliés au traitement par ESPEROCT (hernie discale et inhibiteur du facteur VIII).

Cinq patients (2,7%) ont arrêté prématurément l'étude en raison d'un EI, tous recevaient une prophylaxie.

Un décès est survenu au cours de l'étude, considéré comme non lié au turoctocog alfa pegol (cancer du pancréas métastatique chez un patient de 67 ans).

EI d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier étaient : apparition d'inhibiteurs du facteur VIII, réactions allergiques, événements thrombo-emboliques et erreurs médicamenteuses. Sur la totalité de l'étude, 10,2% (n=19) des patients ont rapporté au moins un de ces EI :

- Apparition d'inhibiteurs du facteur VIII : pour rappel, ce critère était le co-critère principal de l'étude. Un patient âgé de 18 ans a développé des anticorps anti-FVIII après 93 jours d'exposition au traitement (prophylaxie à la dose de 50 UI/ kg), soit une incidence estimée à 0,6%. Conformément au protocole, cette incidence a été considérée comme acceptable (borne supérieure de l'IC97,5% égale à 3,8%, inférieure à la limite prédéfinie de 6,8%).
- Réactions allergiques : rapportées par 14 patients, dont deux possiblement ou probablement liées au traitement (deux cas de « rash » chez un patient de 65 ans et trois « érythèmes » chez un patient de 30 ans),
- Événement thrombo-embolique : un cas de suspicion de micro-infarctus crânien a été rapporté à la suite d'une IRM crânienne chez un patient de 51 ans, après 168 jours d'exposition. La relation avec le turoctocog alfa pegol a été considérée comme « peu probable ».
- Erreurs médicamenteuses : deux erreurs médicamenteuses ont été rapportées (« erreur dans la préparation du produit » et « surdosage »).

7.3.1.2 Etude PATHFINDER 3

Au cours de cette étude conduite dans un contexte opératoire, 36 patients ont été exposés au turoctocog alfa pegol, avec une période moyenne d'exposition au traitement de 20,1 jours.

Au moins un EI a été rapporté au cours de 75,5% des interventions chirurgicales (n=40/49). Les EI les plus fréquents ont été : constipation (11 événements pour 11 chirurgies, 20,8%) et nausées (6 événements pour 6 chirurgies, 11,3%).

Cinq EI graves ont été rapportés au cours de l'étude dont 2 pendant la période intra-opératoire considérés comme possiblement liés au traitement (hémorragie et ischémie).

Aucun décès n'a été rapporté et aucun patient n'a arrêté prématurément l'étude en raison d'un EI.

Aucun patient n'a développé d'inhibiteur du facteur VIII et il n'a pas été rapporté d'événement thromboembolique.

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

Le résumé des risques du PGR d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) (version 1.0 du 6 juin 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Développement d'inhibiteurs du facteur VIII - Réactions allergiques/ hypersensibilité
Risques importants potentiels	- Effets potentiels à long-terme de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et autres tissus / organes - Anticorps anti-PEG - Evènements thrombo-emboliques
Informations manquantes	- Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes

Comme pour les autres concentrés de FVIII ou FIX pégylés indiqués dans l'hémophilie, le risque potentiel d'effets potentiels à long terme de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et d'autres tissus/organes est considéré comme un risque potentiel important.

L'AMM d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol), comme celle des différents facteurs de la coagulation pégylés, est conditionnée à la mise en place d'une étude prospective devant permettre de documenter la tolérance à long terme et notamment ce risque.

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure : angioedème, brûlure et piquûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc anaphylactique).

L'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de hamster, associée à des réactions d'hypersensibilité, a été très rarement observée.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec ESPEROCT. Si de tels inhibiteurs apparaissent, cela se manifestera par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables observés chez les 270 patients uniques dans le cadre de cinq études cliniques multicentriques, prospectives, réalisées chez des patients préalablement traités (PPT) présentant une hémophilie A sévère (< 1 % d'activité du facteur VIII endogène) et sans antécédent d'inhibiteurs, sont listées dans le tableau. Les catégories d'effets indésirables présentées dans le tableau 3 respectent la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes (CSO et termes préférentiels).

Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables lors des essais cliniques chez les PPTs*

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PPTs)**
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Érythème Prurit	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection***	Fréquent

* PPTs : patients préalablement traités

**La fréquence est déterminée d'après des études réalisées sur tous les produits de facteur VIII menées auprès de patients présentant une hémophilie A sévère.

*** Termes préférentiels inclus dans les réactions au site d'injection : réaction au site d'injection, hématome au site de ponction vasculaire, réaction au site de perfusion, érythème au site d'injection, rash au site d'injection, douleur au site de ponction vasculaire et oedème au site d'injection.

Description de certains effets indésirables

Inhibiteurs du facteur VIII

Un cas confirmé d'inhibiteurs du facteur VIII est survenu chez un patient âgé de 18 ans précédemment traité en prophylaxie avec ESPEROCT. Le patient présentait une inversion de l'intron 22 du gène du facteur VIII et un risque élevé de développer des inhibiteurs du facteur VIII.

Il n'y a pas d'indication d'augmentation du risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII sous traitement par ESPEROCT par rapport aux autres produits contenant du facteur VIII.

Anticorps anti-médicament

Il y a eu un cas d'anticorps anti-médicament persistants associé au cas confirmé d'inhibiteurs du facteur VIII (voir Inhibiteurs du facteur VIII). Trois patients ont présenté des résultats transitoirement positifs pour les anticorps anti-médicament après l'administration d'ESPEROCT, mais aucune corrélation avec les événements indésirables n'a pu être établie.

Anticorps anti-PEG

Trente-deux patients avaient des anticorps anti-PEG préexistants avant l'administration d'ESPEROCT. Vingt des 32 patients étaient négatifs pour les anticorps anti-PEG après l'administration d'ESPEROCT. Onze patients ont développé transitoirement des anticorps anti-PEG à faible titre. Aucune corrélation avec les événements indésirables n'a pu être établie.

Population pédiatrique

Aucune différence au niveau du profil de sécurité n'a été observée entre les adolescents (âgés de 12 à 18 ans) et les adultes préalablement traités. »

7.3.4 Données relatives au risque d'accumulation de PEG dans l'organisme concernant ESPEROCT

► Discussions issues de l'EPAR¹²

Le risque lié à une potentielle accumulation de PEG dans l'organisme à long terme a été discuté par le CHMP au moment de l'octroi de l'AMM. Les conclusions mentionnées dans le rapport de l'EMA sont traduites ci-après :

¹² Assessment report. ESPEROCT. EMA/CHMP/352302/2019 Committee for Medicinal Products for human Use (CHMP). 26 April 2019

« 2.6.1. Discussion sur la sécurité clinique

[...]

Risques associés à l'exposition à long terme au PEG

[...]

Au niveau préclinique, aucun signe d'accumulation de PEG n'a été détecté (voir développement non-clinique), cependant l'accumulation dans le foie et les reins n'a pas été analysée dans les études de toxicité chronique.

En ce qui concerne le développement clinique, aucune augmentation des événements potentiellement associés au PEG (système nerveux, troubles rénaux et hépatiques) n'a été constatée au fil du temps. Deux constatations ont, toutefois, complété l'incertitude associée au PEG lors de l'évaluation :

- Cinq sujets sur l'ensemble de données regroupées semblaient avoir des épisodes de maux de tête légers avec un début d'exposition plutôt tardif (après plus de 2 ans d'étude) qui s'étendait sur des mois et même des années.
- Une diminution moyenne du DFG¹³ a été constatée chez les patients traités par ESPEROCT dans toutes les tranches d'âge sur une durée moyenne de traitement de 3 à 3,6 ans. Ces données montrent une baisse constante du DFG qui pourrait théoriquement être associée à une exposition prolongée au PEG. On pourrait avancer que, dans une population adulte, il y a un déclin du DFG lié à l'âge au fil du temps, cependant le déclin observé dans la population adulte de sécurité dépasse un tel déclin "physiologique" attendu. En outre, la différence observée est plus prononcée (variation : -16,5 ; variation% : -13,1%) dans le groupe d'âge des adolescents (12-17 ans).

Le demandeur a indiqué que les taux de DFG (et les baisses observées) chez les enfants et les adolescents étaient potentiellement confondus. Les taux de créatinine sérique ont été fournis et n'ont montré aucune tendance à une détérioration progressive de la fonction rénale dans aucun des groupes d'âge étudiés. Une incertitude concerne le fait que le demandeur n'a pas présenté de données valables sur le DFG pour cette population. Pour la population adulte il a pu être démontré que les patients dont le DFG était normal au départ présentaient un profil qui ressemblait davantage à une diminution physiologique du DFG que liée au traitement. Aucun taux de PEG anormalement élevé n'a pu être associé aux patients présentant une fonction rénale anormale. En ce qui concerne les maux de tête de durée anormalement longue, il semble que cette constatation soit plutôt une question de pratique de déclaration. En raison des intervalles plus longs entre les visites, les maux de tête ont été présentés comme continus, alors que les données individuelles suggèrent qu'ils sont plutôt "occasionnels". Les examens neurologiques des neuf patients en question étaient sans particularité et aucun niveau de PEG anormalement élevé dans le plasma total (par rapport au reste de la population étudiée après une durée de traitement comparable) n'a été identifié ».

« 3. Balance bénéfice-risque

[...]

3.5 Incertitudes et limites quant aux effets défavorables

[...]

Les données publiées provenant d'études non cliniques à long terme avec d'autres protéines PEGylées ont montré une vacuolisation dans les macrophages et dans les cellules des organes excréteurs comme le rein, le foie et le plexus choroïde. L'accumulation potentielle de la fraction PEG-40kD dans les tissus du système nerveux ou dans d'autres tissus/organes humains ainsi que tout impact clinique potentiel, tel que sur le développement du cerveau chez l'enfant, par exemple sur les propriétés cognitives, fonctionnelles ou métaboliques, reste un risque inconnu d'ESPEROCT lorsqu'il est utilisé pour un traitement à long terme. L'accumulation de PEG n'a pas été identifiée au niveau préclinique, cependant, l'immunohistochimie hépatique et rénale n'a pas été effectuée dans les reins et le foie dans les études de toxicité. En ce qui concerne les faibles quantités d'ESPEROCT radiomarké détectées dans le cerveau du rat à la suite de l'étude de biodistribution, la crainte que le PEG ne pénètre la barrière hémato-encéphalique pourrait être atténuée par la réponse du demandeur indiquant que la radioactivité liée au PEG était limitée aux vaisseaux sanguins et aux capillaires du cerveau.

¹³ Débit de Filtration Glomérulaire

Cependant, le traitement à long terme avec ESPEROCT des patients de moins de 12 ans présente actuellement un risque potentiel qui n'est pas suffisamment pris en compte par les données disponibles. Par conséquent, l'indication d'ESPEROCT est limitée aux adultes et aux adolescents de douze ans et plus. En outre, une étude de sécurité post-autorisation sera menée pour étudier les effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et d'autres tissus/organes.

[...]

3.7 Evaluation du bénéfice-risque et discussion

3.7.1. Importance des effets favorables et défavorables

[...]

Les risques potentiels associés au PEG, tels qu'un impact potentiel sur le développement du cerveau ou une accumulation dans d'autres tissus comme les reins et le foie, sont particulièrement préoccupants chez les enfants de moins de 12 ans. Ni les études de toxicité chez les jeunes ni les études de sécurité à long terme portant sur le risque d'accumulation de PEG chez les patients pédiatriques n'ont été réalisées pour traiter ce risque. D'autre part, seul un allongement modeste de la demi-vie a été atteint et aucun intervalle prolongé de façon substantiel pour le traitement prophylactique n'a été étudié chez les enfants de moins de 12 ans. Par conséquent, les avantages ne l'emportent pas sur les risques potentiels substantiels associés au PEG dans la population pédiatrique de moins de 12 ans. L'indication est donc limitée en conséquence. En outre, une étude de sécurité post-autorisation a été imposée au demandeur afin d'étudier les effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et dans d'autres tissus/organes.

3.7.2. Balance des bénéfices et des risques

Du point de vue clinique, l'efficacité d'ESPEROCT en matière de prévention et de traitement des événements hémorragiques ainsi que dans la gestion hémostatique des procédures chirurgicales a été suffisamment démontrée.

En ce qui concerne la sécurité, il existe un risque inconnu concernant l'exposition à long terme au PEG. Actuellement, on ignore si une accumulation potentielle dans divers organes et tissus pourrait avoir des conséquences cliniques pertinentes. L'impact clinique potentiel sur le développement du cerveau des enfants, par exemple sur les propriétés cognitives, fonctionnelles ou métaboliques, est particulièrement préoccupant. Par conséquent, l'indication est limitée aux adultes et aux adolescents. Une étude de sécurité post-autorisation a été imposée au demandeur afin d'étudier les effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et dans d'autres tissus/organes.

Le profil des effets indésirables observés est considéré comme acceptable. Par conséquent, le bilan bénéfice/risque est positif. »

► Données issues du RCP

Aucune donnée relative à une accumulation de PEG observée au cours du développement clinique, y compris au cours des études de sécurité précliniques, n'est reprise dans le RCP d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol).

La rubrique « 5.3 Données de sécurité préclinique » mentionne que les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) dans la prophylaxie et le traitement des saignements chez les patients à partir de 12 ans atteints d'hémophilie A, notamment dans un contexte chirurgical, repose essentiellement sur deux études de phase III multicentriques, non comparatives, en ouvert. Ces études ont inclus des patients atteints d'hémophilie A et préalablement traités par un facteur VIII.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude principale avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) en prophylaxie au long cours et dans le traitement des hémorragies.

La phase principale de l'étude a inclus 186 patients traités en prophylaxie au cours ou à la demande selon le choix de l'investigateur, pendant une durée minimale de 50 jours d'exposition soit environ 6 mois.

L'efficacité prophylactique a été démontrée à la dose de 50 UI/kg tous les 4 jours ou deux fois par semaine chez 175 patients, avec un taux de saignements annualisé moyen (critère principal d'évaluation) de 3,7 (IC95% : 2,94 ; 4,66). Parmi ces patients 37,7% n'ont eu aucune hémorragie nécessitant un traitement. Il s'agissant dans 70% des cas de saignements spontanés.

Conformément au protocole, l'efficacité hémostatique d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) a également été démontrée pour traiter les saignements à la demande ou survenant sous prophylaxie, avec une réponse hémostatique globale (critère secondaire hiérarchisé) considérée comme un succès par l'investigateur dans 84,2 % (IC95% : 80,0 ; 87,7) des cas (968 saignements traités).

De façon facultative, les patients pouvaient intégrer une phase de suivi à l'issue de la phase principale. La 1^{ère} partie de cette phase de suivi devait permettre de documenter l'efficacité d'une prophylaxie au long cours à la posologie de 75 UI/kg tous les 7 jours. Ce schéma d'administration n'a pas été validé par l'AMM compte tenu des données disponibles sur un faible effectif de patients sélectionnés, qui suggéraient notamment un taux de saignement supérieur par rapport au schéma posologique de 50 UI/kg tous les 4 jours ou deux fois par semaine.

L'efficacité d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) a par ailleurs été évaluée au cours de 49 interventions chirurgicales majeures, dans une étude spécifique, non comparative, qui a inclus 36 patients. Le contrôle hémostatique au cours de la chirurgie a été jugé excellent dans 51,0% des cas et bon dans 44,9% des cas, soit un taux de succès estimé à 95,9%. L'efficacité a été considérée comme modérée au cours de deux interventions (4,1%).

Quatre saignements du site opératoire ont été constatés dans la période post-opératoire.

Un total de 11 transfusions sanguines a été administré à 5 patients au décours de 5 interventions, 2 en période intra-opératoire et 9 en post-opératoire.

La qualité de vie a été analysée dans ces deux études comme un critère exploratoire de façon descriptive, aucun résultat robuste ne peut être retenu sur ce critère.

► Tolérance

Le profil de tolérance d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) au cours des études cliniques est apparu conforme à ce qui est attendu pour un FVIII. Les effets indésirables les plus fréquents ont été rash, érythème, prurit et réactions au site d'injection.

Le plan de gestion des risques (PGR) mentionne comme risque important identifié le développement d'inhibiteurs du facteur VIII et les réactions allergiques/ hypersensibilité. Au cours des études cliniques, un cas confirmé d'inhibiteur a été rapporté chez un patient de 18 ans et après 93 jours d'exposition et 39% des patients ont rapporté une réaction de type allergique dont 2 cas graves.

Une suspicion d'événement thrombo-embolique, risque potentiel important dans le PGR, a par ailleurs été rapporté chez un patient de 51 ans après 168 jours d'exposition. La relation avec le turoctocog alfa pegol a été considérée comme « peu probable ».

Comme pour les trois concentrés de FVIII et FIX pégylés disposant déjà d'une AMM dans l'hémophilie (REFIXIA, ADYNOVI et JIVI), le risque d'effets potentiels à long terme de l'accumulation de la fraction PEG dans les plexus choroïdes et autres tissus ou organes, figure également comme risque potentiel important dans le plan de gestion des risques. Ce risque a motivé le refus d'AMM chez les patients de moins de 12 ans, comme pour REFIXIA et ADYNOVI. L'AMM d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) est soumise à l'obligation de mettre en place une étude observationnelle afin de documenter ce risque, comme pour les médicaments pégylés déjà autorisés dans l'hémophilie.

► Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Aucune étude n'a comparé l'efficacité clinique ou la tolérance d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) à celle d'un autre facteur VIII. Seule une étude comparant le turoctocog alfa pegol à un

autre concentré de FVIII administrés tous deux selon un schéma posologique identique fournirait une comparaison pertinente de leur efficacité. On ne dispose pas de données permettant de conclure qu'il apporte un bénéfice par rapport aux autres FVIII notamment en termes d'efficacité, de fréquence d'injections en prophylaxie ou de qualité de vie.

- Dans le groupe prophylaxie au long cours présenté dans le dossier du laboratoire et dans le rapport d'étude comme traité à la dose « 50 UI/kg tous les 4 jours », certains patients ont reçu un schéma d'administration avec un intervalle raccourci, à savoir deux injections par semaine, comme l'autorisait le protocole. La part respective des patients ayant été traités par l'un ou l'autre de ces schémas n'est pas précisée dans le dossier du laboratoire. Après discussion lors de l'octroi de l'AMM¹², le schéma à 50 UI/kg tous les 4 jours a été celui validé par le CHMP et figure dans le RCP.
- Le risque potentiel lié à une accumulation de PEG sur le long terme, qui est identifié dans le PGR et souligné par la Commission en particulier dans les localisations du plexus choroïde et du rein ; les effets potentiels à long-terme de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et autres tissus/organes est également identifié comme risque important potentiel pour les autres facteurs VIII pégylés non disponibles en France, à la différence des concentrés de FVIII non pégylés actuellement sur le marché. L'AMM de tous ces facteurs pégylés est donc soumise à l'obligation de mettre en place une étude observationnelle afin d'évaluer ce risque.
- Dans la prophylaxie au long cours, le laboratoire ne sollicite pas le remboursement chez les patients âgés entre 12 ans et moins de 20 ans, en considérant que 20 ans était l'âge moyen de maturation cérébrale. Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir que le risque potentiel d'effets cliniques délétères liés à une accumulation de PEG dans les tissus et organes soit différent avant et après 20 ans.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire d'ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie n'est pas démontré.

En conséquence, ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Dans le cadre de l'AMM, le laboratoire a notamment l'obligation de mettre en place une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) afin d'étudier les effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et les autres tissus ou organes.

L'ensemble des études en cours ou à venir sont présentées dans le tableau ci-après.

Nom de l'étude	Type d'étude	Objectifs	Disponibilité des données
Activités de pharmacovigilance supplémentaires obligatoires conditionnant l'AMM			
-	PASS multinationale prospective	Documenter l'innocuité à long terme : - effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et d'autres tissus/organes, - risque de réactions allergiques/d'hypersensibilité - risque d'inhibiteurs anti-FVIII.	Rapport intermédiaire juin 2023
Activités de pharmacovigilance supplémentaires requises			
Registre EUHASS	Système de surveillance prospectif de la sécurité de l'hémophilie en Europe.	Collecter de façon prospective les événements indésirables dont : - effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et d'autres tissus/organes, - risque de réactions allergiques/d'hypersensibilité - risque d'inhibiteurs anti-FVIII.	Point annuel dans les PSUR. Fin de collecte des données : janvier 2025.

Pathfinder 8 NN70-88-4410	Phase 3b	Evaluer les données de tolérance et d'efficacité du N8-GP chez les patients atteints d'hémophilie A préalablement traités par un facteur VIII en ouvert	Décembre 2020
Autres études			
Pathfinder 6 NN7088-3908	Phase 3a	Evaluer la tolérance et l'efficacité du N8-GP en prophylaxie et dans le traitement des épisodes hémorragiques chez les enfants non préalablement traités âgés de 6 ans et moins	Novembre 2021

7.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{6,14}

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme. Cette prise en charge est globale et doit être adaptée à chaque patient en fonction du contexte clinique et biologique par un médecin spécialiste dans les maladies hémorragiques.

La prise en charge de l'hémophilie A repose sur deux modalités de traitement :

- Traitement curatif (traitement « à la demande ») : lors de la survenue d'un accident hémorragique non contrôlable par les moyens hémostatiques locaux ;
- Traitement préventif :
 - en prophylaxie primaire : au plus tard à la 2^{ème} hémarthrose (qu'elle soit spontanée ou post-traumatique) ou avant l'âge de 3 ans, chez les hémophiles sévères ou les hémophiles modérés répondant à ces critères ;
 - en prophylaxie secondaire (après plus de 2 hémarthroses ou au-delà de 3 ans) ou tertiaire (après apparition d'une arthropathie) pour tous les enfants hémophiles sévères n'ayant pas bénéficié d'une prophylaxie primaire.,
 - en cas de chirurgie ou d'actes invasifs, selon la sévérité et le risque hémorragique attendu.

Jusqu'à récemment, le seul traitement de 1^{ère} intention de l'hémophilie A en l'absence d'inhibiteurs était substitutif et reposait sur l'administration intraveineuse de concentrés de facteur VIII de coagulation. Pour la prophylaxie au long cours des patients avec une hémophilie A sévère uniquement, avec ou sans inhibiteur, on dispose désormais d'une alternative thérapeutique représentée par l'emicizumab (HEMLIBRA), un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui imite la fonction coagulatrice du FVIII, qui s'administre par voie sous-cutanée à dose fixe.

Le traitement à la demande consiste à traiter un épisode hémorragique déclaré en administrant le facteur FVIII déficitaire. Il permet de stopper le saignement sans agir directement sur la résorption de l'hématome ou de l'hémarthrose déjà constitué. Le principe est de traiter le plus tôt possible après le traumatisme ou l'apparition des premiers symptômes évocateurs d'un saignement. En cas d'hémophilie A sévère sans inhibiteur, un taux minimal de FVIII circulant est le plus souvent requis, les dosent varient selon le site de l'hémorragie.

La prophylaxie vise la prévention des saignements graves, des hémarthroses spontanées et de la principale complication qui est l'arthropathie hémophilique.

Chez les enfants présentant une hémophilie A sévère, la prophylaxie au long cours est le traitement de référence, qui a pour principal inconvénient la contrainte thérapeutique liée aux injections répétées, généralement pluri-hebdomadaires pour les concentrés de FVIII.

¹⁴ Recommandations COMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement de l'Hémophilie et des autres déficits en protéines de la coagulation). Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique.2006.

Les recommandations françaises de la COMETH¹⁴ de 2006, qui ne concernent que les concentrés de FVIII dits standards alors disponibles, préconisent un schéma thérapeutique progressivement intensifié reposant sur une succession de quatre paliers thérapeutiques définis par une dose et un rythme d'injection :

- 1^{er} palier : 50 UI/kg, 1 fois/semaine,
- 2^{ème} palier : 30 UI/kg, 2 fois/semaine (à jours fixes),
- 3^{ème} palier : 2 possibilités au choix du clinicien en fonction des conditions, permettant la meilleure compliance : 30 UI/kg 3 fois par semaine à jours fixes ou 30 UI/kg toutes les 72 heures,
- 4^{ème} palier : 25 à 30 UI/kg toutes les 48 heures.

Si l'objectif clinique immédiat n'est pas atteint (survenue d'une hémarthrose), le traitement est augmenté au palier suivant et ainsi de suite. Cette intensification du traitement repose sur un rapprochement des injections. Aujourd'hui il est également conseillé de vérifier les valeurs résiduelles de FVIII ou de FIX afin de s'assurer que le schéma posologique permet d'obtenir un FVIII ou un FIX supérieur à 1 %. Le PNDS Hémophilie de 2019 précise qu'avec l'utilisation des FVIII à demi-vie allongée (ELOCTA, efmoctocog alfa, est le seul disponible en France), ces doses et ces paliers devront être adaptés, de même que les objectifs de taux résiduels visés qui peuvent être plus élevés.

Chez les patients adultes hémophiles sévères, la prophylaxie peut être indiquée de manière intermittente ou continue mais l'intérêt de la prophylaxie au long cours systématique n'est pas établi. Il n'existe aucune recommandation à l'heure actuelle sur les modalités de sa mise en place et de sa réalisation. La mise en place de la prophylaxie est souvent secondaire à un saignement ou à l'apparition d'une articulation cible, en raison d'une dégradation de la qualité de vie (douleur, saignement), après une intervention chirurgicale de type orthopédique ou après une hémorragie grave de type hémorragie intra-cérébrale ou hématome rétropéritonéal. Cette option thérapeutique est donc, chez l'adulte, à discuter avec le médecin du centre spécialisé au regard de son état articulaire, sa qualité de vie, son état veineux, ses comorbidités et son mode de vie. Cette prophylaxie devient indispensable en cas d'épisode d'hémorragie intracrânienne (qu'elle soit spontanée, traumatique ou provoquée). Il en est de même du fait d'une population vieillissante, de la mise en place de prophylaxie en parallèle de traitement de type anti-agrégant voire anticoagulant chez des patients présentant des pathologies cardiovasculaires (athérome, infarctus, fibrillation atriale). Dans ces situations le rapprochement avec les CRC-MHC¹⁵ qui suit le patient est indispensable

Les patients atteints d'hémophilie mineure ne sont généralement pas concernés par ce type de prophylaxie.

Pour la prophylaxie au long cours des patients sans inhibiteur actif et/ou de titre élevé, de nombreux concentrés de FVIII administrés par voie IV sont actuellement disponibles, d'origine plasmatique ou recombinante. Pour les FVIII dits conventionnels (non modifiés) la posologie initiale recommandée est habituellement de 20 à 40 UI/kg 2 à 3 fois par semaine ou à des intervalles de 2 à 3 jours, et pour ELOCTA (efmoctocog alfa), FVIII à demi-vie prolongée, de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours. Pour l'emicizumab (HEMLIBRA), anticorps monoclonal bispécifique, la posologie recommandée est d'une injection sous-cutanée 1 fois par semaine, ou toutes les 2 semaines, ou toutes les 4 semaines. Ces options thérapeutiques peuvent être utilisées dans toutes les tranches d'âge.

Aucun de ces médicaments n'a démontré qu'il apportait un bénéfice en termes d'efficacité ou de qualité de vie par rapport à un autre. Il est néanmoins attendu un bénéfice de l'emicizumab, en injection sous-cutanée, sur la qualité de vie des patients hémophiles sévères du fait de l'allègement du poids thérapeutique de la prophylaxie en comparaison aux FVIII¹⁶.

Place de ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) dans la stratégie thérapeutique :

ESPEROCT (turoctocog alfa pégol) est un FVIII recombinant à demi-vie prolongée¹⁷ par pégylation, indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant une hémophilie A.

¹⁵ Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles.

¹⁶ Avis de la Commission HEMLIBRA du 2 octobre 2019.

¹⁷ D'après son RCP, au cours des études de pharmacocinétiques, « chez les adultes, la demi-vie d'ESPEROCT était 1,6 fois plus longue par rapport aux produits de facteur VIII non modifiés ».

Considérant :

- la démonstration de l'efficacité d'ESPEROCT (turoctocog alfa pégol) dans le traitement et la prévention des saignements en cas d'hémophilie A sévère dans une étude non comparative,
- l'absence de donnée démontrant un bénéfice, notamment en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport aux alternatives disponibles,
- l'état actuel des connaissances, qui ne permet pas d'exclure tout risque d'apparition d'effets cliniques délétères liés à une potentielle accumulation de PEG notamment dans les plexus choroïdes, au terme de nombreuses années de traitement, risque potentiel mentionné dans le PGR, dans un contexte où les alternatives disponibles ne présentent pas ce risque,
- et au regard des nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles, aussi bien pour le traitement des saignements que pour la prophylaxie au long cours, qui contribuent à la couverture du besoin médical,

la Commission considère qu'ESPEROCT (turoctocog alfa pégol) n'a pas de place dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A à partir de 12 ans.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► L'hémophilie A est une maladie génétique hémorragique constitutionnelle de transmission récessive liée au chromosome X et résultant d'un déficit en facteur de coagulation VIII. Elle se caractérise principalement par des hémorragies articulaires (hémarthroses) et musculaire (hématomes) spontanées ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme. Cette pathologie est généralement grave, pouvant menacer le pronostic vital.

► La spécialité ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) est un traitement de substitution à visée curative et préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi à long terme, au regard des incertitudes sur les effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et autres tissus ou organes, mentionnés comme risque important potentiel dans le PGR d'ESPEROCT au même titre que les autres concentrés de FVIII pégylés indiqués dans l'hémophilie.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (cf. rubrique 05).

► ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) n'a pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A (cf. rubrique 08).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'hémophilie A et de sa faible prévalence (maladie rare),
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié partiellement couvert, en l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi- mortalité, la qualité de vie, ou sur l'organisation des soins,

ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ESPEROCT (turoctocog alfa pegol) est insuffisant pour justifier d'une prise en

charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM, au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 28 juillet 2020 Date d'examen : 20 janvier 2021 Date d'adoption : 3 février 2021 Date d'audition du laboratoire : 10 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association française des hémophiles AFH)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ESPEROCT 500 UI - poudre et solvant pour solution injectable B/1 (CIP : 34009 550 746 1 8)</u> <u>ESPEROCT 1 000 UI - poudre et solvant pour solution injectable B/1 (CIP : 34009 550 746 2 5)</u> <u>ESPEROCT 1 500 UI - poudre et solvant pour solution injectable B/1 (CIP : 34009 550 746 3 2)</u> <u>ESPEROCT 2 000 UI - poudre et solvant pour solution injectable B/1 (CIP : 34009 550 746 4 9)</u> <u>ESPEROCT 2 500 UI - poudre et solvant pour solution injectable B/1 (CIP : 34009 550 746 6 3)</u>
Demandeur	NOVO NORDISK
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20 juin 2019 Rectificatif du 25 août 2020 : modification apportée à la rubrique « 4.2 Posologie » levant une ambiguïté sur le fait qu'une dose unique maximale de 75 UI/kg était autorisée en prophylaxie, ce qui n'est pas le cas. L'AMM est soumise à l'obligation de mettre en place une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle afin d'évaluer la sécurité et les effets à long terme des dépôts de polyéthylène glycol (PEG) dans le plexus choroïde du cerveau et les autres tissus/organes. Ce médicament fait l'objet d'un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé
Code ATC	B02D02 Facteur VIII de coagulation

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire