

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

valoctocogene roxaparvovec

ROCTAVIAN 2 x 10¹³
génomés vecteurs/mL,

solution pour perfusion

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 6 septembre 2023

- Hémophilie A
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM.	
Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Traitement de l'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5).
SMR	IMPORTANT
ISP	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
ASMR	Pas de progrès dans la prise en charge. Prenant en compte : – les données cliniques issues de l'étude pivot, non comparative et conduite en ouvert, démontrant l'efficacité de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) à 52 semaines post-administration (analyse principale) en matière d'augmentation des taux de FVIII (critère principal) et de prophylaxie des saignements nécessitant un traitement par FVIII (critère secondaire hiérarchisé), dans une population de 134 adultes atteints d'hémophilie A sévère et sans problème articulaire pour la majorité, – la qualité non optimale de cette démonstration, eu égard aux réserves méthodologiques devant conduire à considérer ces résultats avec prudence et uniquement à titre descriptif,

	– les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme, compte tenu du déclin de l'activité du FVIII observé après environ 6 mois avec, à 3 ans post-administration, 34,3 % des patients de l'étude pivot ayant atteint un taux < 5 UI/dL et 12,7 % ayant repris une prophylaxie conventionnelle, – les incertitudes sur le profil de tolérance du fait d'un recul limité (4 ans pour 17 patients dans l'étude pivot et 6 ans pour 7 patients dans une autre étude), en particulier sur les risques potentiels de thrombose et de malignité, et sur l'impact des atteintes hépatiques fréquentes sur l'expression du transgène du facteur VIII, – l'absence de données comparatives robustes versus les alternatives actuellement utilisées (concentrés de FVIII et emicizumab), la Commission considère que ROCTAVIAN 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL (valoctocogene roxaparvovec), solution pour perfusion n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (concentrés de FVIII et emicizumab).
Place dans la stratégie thérapeutique	ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) constitue une alternative au traitement conventionnel substitutif par concentrés de facteur VIII et à l'émicizumab (HEMLIBRA) pour la prophylaxie à long terme des saignements chez les patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie A sans antécédents d'inhibiteurs de FVIII. En l'absence de données cliniques comparatives robustes, sa place vis-à-vis de ces alternatives ne peut être précisée. Pour rappel, et conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP), ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec)¹ : – est uniquement indiqué chez les patients qui ne sont pas porteurs ou qui n'ont pas d'antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et qui n'ont pas d'anticorps dirigés contre le vecteur du virus AAV5, – est contre-indiqué chez les patients présentant des infections hépatiques actives, aiguës ou chroniques, non contrôlées ou chez ceux atteints d'une fibrose hépatique importante ou d'une cirrhose connues, – n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'autres troubles hépatiques, ayant des résultats des tests biologiques hépatiques anormaux ou ayant des antécédents d'affection maligne hépatique, – n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.
Population cible	La population cible peut ainsi être estimée à 725 patients au maximum.
Demande de données	Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) la Commission souhaite être destinataire des données demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle (cf. paragraphe 3.5 programme d'études) : – les résultats finaux à 5 ans de l'étude pivot 270-301 et de l'étude 270-303, – les données issues du registre européen des patients traités par ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) prévu au Plan de Gestion des Risques (PGR). – la mise en place d'un recueil de données descriptives chez les patients français atteints d'hémophilie A traités par ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec). L'objectif de cette étude sera de décrire : • les caractéristiques des patients traités (incluant l'âge et le taux de FVIII à l'instauration du traitement) et leurs antécédents de traitement (dont le profil hémorragique et les modalités de traitement avant administration),

¹ Version publiée le 06/09/2022 sur le site de l'EMA.

- l'évolution clinique des patients (incluant les taux de saignements, le taux de FVIII, le recours aux concentrés de FVIII, l'éventuelle reprise d'une prophylaxie par FVIII ou emicizumab, les traitements concomitants dont le recours aux immunosuppresseurs/corticoïdes et selon quelles modalités),
- le profil de tolérance (en particulier l'évaluation de la tolérance hépatique, les événements thrombotiques, les cancers et l'apparition d'inhibiteurs anti-FVIII),
- la qualité de vie des patients.

La Commission recommande que le recueil de données descriptives françaises soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence de l'hémophilie, et recommande le recours aux données collectées dans le cadre du réseau FranceCoag.

La Commission réévaluera le médicament dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis à la lumière des données disponibles issues des études cliniques en cours, du registre européen prévu au PGR, des données descriptives recueillies chez les patients français et de toutes nouvelles données d'utilisation, d'efficacité et de tolérance disponibles.

Recommandations particulières

Considérant les incertitudes en matière d'efficacité et de tolérance, la Commission préconise que la décision de traitement par ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) :

- **soit prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaires, incluant un hépatologue**, au sein des centres de référence et de compétence de l'hémophilie et/ou des troubles hémorragiques,
- **repose sur une décision médicale partagée entre le professionnel de santé et le patient**. La Commission souligne la nécessité pour les patients et les aidants d'avoir accès à une information claire pour comprendre les avantages et les risques de cette thérapie génique.

Eu égard au risque potentiel de cancer lié à l'intégration du vecteur, notamment hépatique, la Commission recommande une surveillance hépatique renforcée pour tous les patients traités, avec un dépistage de carcinome hépatocellulaire semestriel prolongé incluant notamment une échographie hépatique.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	11
3.3	Profil de tolérance	29
3.4	Modification du parcours de soins	34
3.5	Programme d'études	34
4.	Discussion	35
4.1	Efficacité	36
4.2	Tolérance	38
4.3	Discussion	38
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	41
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	41
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	42
5.3	Service Médical Rendu	43
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	44
5.5	Population cible	44
5.6	Demande de données	45
5.7	Autres recommandations de la Commission	46
6.	Annexe	47

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
DCI (code ATC)	valoctocogene roxaparvovec (B02BD15)
Présentations concernées*	ROCTAVIAN 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion – 1 flacon polyoléfine cyclique (COP) de 8 mL (CIP : 34009 550 914 6 2)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BioMarin International Limited
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement de l'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5). »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24/08/2022 Spécificités : AMM conditionnelle accompagnée d'une obligation de fournir des données complémentaires afin de confirmer l'efficacité et la tolérance du médicament avec : – les résultats finaux de l'étude pivot 270-301, y compris le suivi à 5 ans (prévus le 30 juin 2025), – les résultats finaux de l'étude 270-303 conduite chez les patients recevant une corticothérapie prophylactique (prévus en septembre 2027), – les données intermédiaires des études 270-203 et 270-205. Opinion positive du CHMP concernant le 1er renouvellement annuel de l'AMM conditionnelle : 25/05/2023 (sur la base des données à 3 ans de l'étude 270-301 et à 5 ans de l'étude 270-201). Décision positive de la Commission européenne sur le 1er renouvellement annuel de l'AMM conditionnelle : 24/07/2023. A noter qu'une 1ère demande d'AMM déposée auprès de l'EMA en 2018 avait été retirée par le laboratoire en 2020. Celle-ci reposait notamment sur les résultats intermédiaires de l'étude pivot 270-301 portant sur 32 patients. Au moment du retrait, l'avis provisoire de l'EMA était que ROCTAVIAN ne pouvait être autorisé du fait des incertitudes sur la durabilité de l'effet, la variabilité de la réponse et le profil de tolérance. Une AMM conditionnelle a finalement été octroyée en 2022 sur la base des résultats définitifs de l'étude pivot à 1 an (analyse principale) et des données de suivi à 2 ans pour l'ensemble des patients et à 5 ans pour 7 patients. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Statuts particuliers Médicament orphelin (désignation le 21/03/2016) Médicament de thérapie innovante (MTI)

	Une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM a été déposée puis retirée par le laboratoire le 25 octobre 2022.
Posologie dans l'indication évaluée	« ROCTAVIAN ne doit être administré qu'à des patients pour lesquels l'absence d'anticorps anti-AAV5 a été démontrée par un dosage validé. La dose recommandée de ROCTAVIAN est de 6×10^{13} génomes du vecteur par kilogramme (vg/kg) de poids corporel, administrés sous forme de perfusion intraveineuse unique. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit de la première thérapie génique indiquée dans la prise en charge de l'hémophilie A qui exprime le facteur VIII de coagulation humain.
Mécanisme d'action	Le valoctocogene roxaparvovec, nouvelle substance active, est un vecteur dérivé d'un virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5) recombinant non répliquatif contenant l'ADNc de la forme SQ dépourvue du domaine B du gène du facteur VIII de coagulation humain, sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie. Le facteur hFVIII-SQ exprimé remplace le facteur VIII de coagulation déficitaire nécessaire à une hémostase efficace. Après la perfusion de valoctocogene roxaparvovec, l'ADN du vecteur est traité <i>in vivo</i> pour former des transgènes épisomiques pleine longueur qui persistent sous des formes stables d'ADN permettant la production à long terme du facteur hFVIII-SQ.
Information au niveau international*	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : prise en charge en Allemagne depuis le 15/09/2022 sous conditions. – Pour les Etats-Unis : AMM depuis le 29 juin 2023 (refus de la 1^{ère} demande en août 2020).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 19 juillet 2023. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 6 septembre 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non – Expertise externe : Oui

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'hémophilie A est une maladie génétique, transmise selon un mode récessif, liée au chromosome X et due à des mutations du gène *F8* codant pour le facteur de coagulation VIII ; elle est la forme la plus fréquente d'hémophilie caractérisée par un déficit en facteur VIII entraînant des hémorragies spontanées ou prolongées.

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

La sévérité clinique de l'hémophilie congénitale dépend du taux plasmatique en facteur déficitaire : sévère (<1 UI/dL), modérée (1-5 UI/dL) ou mineure (6-40 UI/dL). Selon les données du réseau

FranceCoag², 7 153 patients hémophiles A et 1 701 patients hémophiles B étaient répertoriés en France au 11 octobre 2022. Environ 30% des hémophiles A et 23 % des hémophiles B présentent une forme sévère d'hémophilie.

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

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

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

Épidémiologie

La prévalence de l'hémophilie A en Europe est estimée à environ 1/6 000 chez les hommes. Selon les données du réseau FranceCoag³, 7 282 patients étaient suivis pour une hémophilie A au 8 mars 2023, dont environ un tiers (29%) avec une forme sévère, 12% une forme modérée (884 patients suivis) et 59% une forme mineure.

2.2 Prise en charge actuelle⁴

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

Le traitement prophylactique au long cours est le traitement de référence chez les enfants présentant une hémophilie sévère. L'ensemble de la communauté internationale s'entend aujourd'hui pour dire que la prophylaxie doit être instaurée précocement afin d'atteindre ses objectifs. Chez certains patients

² Réseau FranceCoag – Statistiques nationales hémophilie A et hémophilie B au 11/10/2022.

³ Réseau FranceCoag. Données démographiques : hémophilie A - Statistiques nationales [consulté le 11/07/2023] Disponible sur : https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on

⁴ Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS) Hémophilie. (2019). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf

adultes, la prophylaxie peut être indiquée 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.

Dans l'hémophilie A sévère sans inhibiteurs, la prise en charge thérapeutique repose sur le recours à une prophylaxie au long cours. Les options thérapeutiques actuellement disponibles pour cette prophylaxie sont :

- **Le traitement substitutif par concentrés de FVIII**, d'origine plasmatique ou recombinante. De nombreuses spécialités sont indiquées et prises en charge dans l'hémophilie A de toute sévérité (déficit congénital en facteur VIII) sans inhibiteur et dans tous les groupes d'âge. Toutes les spécialités s'administrent par voie IV et nécessitent des injections régulières généralement pluri-hebdomadaires⁵ (une injection tous les 2 à 5 jours selon le RCP de la spécialité). Ces spécialités sont également toutes indiquées dans le traitement des saignements et en prophylaxie au décours d'une intervention chirurgicale. Ces traitements peuvent être responsables de l'apparition d'un inhibiteur anti-FVIII, complication la plus sévère du traitement et se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Cette complication est plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères. Le risque d'immunisation est multifactoriel et dépend avant tout de facteurs intrinsèques aux patients (mutations génétiques, antécédents familiaux, ethnie, ...) et de l'ancienneté de l'exposition au facteur VIII. Cette complication a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie.
- **HEMLIBRA (emicizumab)**, pris en charge depuis 2019 pour la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur et depuis 2020 pour la prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-FVIII. Cette spécialité s'administre par voie sous cutanée une fois par semaine ou toutes les 2 ou 4 semaines en traitement d'entretien. Sa demi-vie d'élimination est de 30 jours. Les concentrés de FVIII restent nécessaires pour traiter les éventuels saignements intercurrents.

➔ Traitements médicamenteux

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Facteurs VIII recombinants				
KOGENATE BAYER (octocog alfa) Bayer Healthcare	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	01/07/2015 (réévaluation du SMR)	Important	ASMR V
HELIXATE NEXGEN (octocog alfa) CSL Behring		01/07/2015 (réévaluation du SMR)	Important	ASMR V
ADVATE (octocog alfa) Baxter		16/06/2004 (inscription) 18/01/2006 (extension chez l'enfant < 6 ans)	Important	ASMR V

⁵ Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS) Hémophilie. (2019). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf

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

Facteurs VIII d'origine plasmatique

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

Anticorps monoclonal humanisé

HEMLIBRA (emicizumab) Roche	HEMLIBRA est 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.	02/10/2019 (extension d'indication)	Important	ASMR IV par rapport aux concentrés de FVIII
--	---	-------------------------------------	-----------	---

Ces spécialités sont toutes prises en charge.

Bien que disposant d'une AMM dans la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A, JIVI (damoctocog alfa pegol)⁶, ADYNOVI (rurioctocog alfa pégal)⁷, VONCENTO (FVIII de coagulation humain + facteur Von Willebrand)⁸ et EQWILATE (FVIII de coagulation humain + facteur Von Willebrand)⁹ 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 nationale dans cette indication.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans la prophylaxie à long terme des saignements est donc actuellement partiellement couvert par les concentrés de FVIII (plasmatisques et recombinants) et par la spécialité HEMLIBRA (emicizumab). Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives au moins aussi efficaces et bien tolérées permettant d'améliorer le pronostic articulaire et de réduire les contraintes liées à une prophylaxie au long cours, en particulier chez l'enfant.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) administré en une perfusion intraveineuse unique à la dose de 6×10^{13} vg/kg repose essentiellement sur :

- **une étude pivot de phase III (étude 270-301), mono-bras, conduite en ouvert**, ayant inclus **des patients adultes atteints d'hémophilie A sévère ($F VIII \leq 1 UI/dL$)** avec un suivi jusqu'à 3 ans ($n=134$) et 4 ans ($n=17$) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) à 52 semaines chez des patients déjà sous prophylaxie par FVIII depuis au moins 12 mois.
- **une étude de phase I/II (270-201) de recherche de dose** ayant inclus 15 patients avec des résultats à 6 ans post-traitement pour 7 patients traités à la posologie de l'AMM.
- **deux études de comparaisons indirectes** :
 - l'étude 270-814 ajustée (MAIC) comparant ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) versus HEMLIBRA (emicizumab),
 - une étude de comparaison ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) *versus* prophylaxie par facteur VIII exogène, réalisée à partir des données issues de l'étude pivot de phase III et d'une étude observationnelle conduite ad-hoc (270-902).

Le laboratoire a également présenté les données issues de :

- **l'étude observationnelle (270-902)** dont l'objectif était de décrire l'histoire naturelle de la maladie et notamment de documenter les épisodes de saignement observés en pratique clinique,

⁶ Avis du 5 juin 2019 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17559_JIVI_PIC_INS_Avis3_CT17559.pdf

⁷ Avis du 10 avril 2019 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16988_ADYNOVI_PIC_INS_Avis3_CT16988.pdf

⁸ Avis du 28 mai 2014 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13234_VONCENTO_INS%20COLL_CT13234_Avis2_POST_Audition.pdf

⁹ Avis du 11 juillet 2018 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16745_EQWILATE_PIC_INS_Avis3_CT16745.pdf

chez des patients recevant une prophylaxie au long cours par FVIII exogène en vue notamment de fournir des données permettant la comparaison indirecte ROCTAVIAN (valoctogène roxaparvovec) *versus* prophylaxie par facteur VIII. Celles-ci ne seront pas détaillées.

- **un modèle pharmacocinétique** visant à prédire la durabilité de l'effet de ROCTAVIAN (valoctogène roxaparvovec) au-delà des données de 2 ans de l'étude 270-301. Compte tenu des réserves inhérentes à toute extrapolation, ce modèle ne sera pas détaillé.

Pour rappel, le laboratoire devra fournir les données de suivi à 5 ans de l'étude pivot 270-301 dans le contexte de l'AMM conditionnelle.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude pivot de phase III (270-301)¹⁰

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une **étude de phase III, multicentrique, mono-bras, en ouvert**, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de ROCTAVIAN (valoctogène roxaparvovec) à 52 semaines en matière de taux d'activité du FVIII.

Population incluse

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

- être atteints d'hémophilie A sévère (activité résiduelle du FVIII ≤ 1 UI/dL),
- être traités par une prophylaxie par FVIII durant les 12 derniers mois,
- avoir été exposés à des concentrés de facteur VIII au minimum 150 jours,
- ne pas avoir d'antécédents d'inhibiteurs de FVIII.

Les critères de non-inclusion incluaient :

- des anticorps préexistants anti-AAV5,
- une infection active ou un trouble immunosuppresseur, y compris l'infection par le VIH,
- un dysfonctionnement hépatique,
- une infection active par le virus de l'hépatite B ou C,
- une fibrose significative objectivée par une biopsie du foie antérieure (stade 3 ou 4 sur l'échelle de Batts-Ludwig ou équivalent), d'une cirrhose hépatique connue ou ayant des antécédents d'affection maligne hépatique.
- des antécédents d'événements thromboemboliques veineux ou artériels,
- une thrombophilie connue.

Schéma de l'étude

Les patients inclus dans l'étude pouvaient :

- soit être **directement inclus** s'ils avaient au moins 12 mois de données historiques bien documentées concernant des épisodes de saignement antérieurs et l'utilisation de FVIII exogène,

¹⁰ Ozelo, Margareth C., Johnny Mahlangu, K. John Pasi, Adam Giermasz, Andrew D. Leavitt, Michael Laffan, Emily Symington, et al. « Valoctogène Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A ». *New England Journal of Medicine* 386, n° 11 (17 mars 2022): 1013-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113708>.

- soit **avoir participé à l'étude observationnelle 270-902** pendant au moins 6 mois (**patients rollover**).

Figure 1 : Schéma de l'étude 270-301



Trois dates de *cut-off* ont été prédéfinies au protocole pour conduire les analyses :

- **16 novembre 2020 : analyse principale après au moins 52 semaines de suivi** pour tous les patients),
- 15 novembre 2021 : analyse **après au moins 104 semaines de suivi** pour tous les patients,
- 15 novembre 2022 : analyse **après au moins 156 semaines de suivi** pour tous les patients.

Traitements reçus

Tous les patients ont reçu une perfusion unique de 6E13 génomes vecteurs par kilogramme (vg/kg) de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec).

Les patients pouvaient poursuivre un traitement prophylactique par facteur VIII pendant les 4 premières semaines suivant l'administration de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec).

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la **variation de l'activité du taux de FVIII à la semaine 49-52 par rapport à l'inclusion** mesurée par dosage chromogénique, analysée par un test de Student apparié.

Le niveau d'activité de hFVIII de chaque patient au cours des semaines 49-52 a été défini comme la **médiane des valeurs obtenues au cours de cette fenêtre de 4 semaines. La valeur à l'inclusion a été imputée à 1UI/L pour tous les patients.**

La population pour ce critère était la population ITT modifiée (mITT).

Les données manquantes ont été imputées via la méthode d'imputation « *smaller adjacent non missing imputation* » c'est-à-dire que la valeur manquante a été imputée comme étant la plus petite des deux valeurs suivantes : la valeur médiane de la fenêtre de 4 ou 6 semaines la plus récente avec une observation valide et la valeur médiane de la fenêtre de 4 ou 6 semaines la plus récente avec une observation valide.

A noter que **le protocole définissait l'échec au traitement comme**¹¹ :

- l'impossibilité d'atteindre une activité du FVIII ≥ 5 UI/dL à la semaine 52,
- ET l'incapacité de maintenir l'indépendance de la thérapie prophylactique de remplacement du FVIII en raison d'épisodes de saignements articulaires, selon le jugement de l'investigateur.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha

Le protocole prévoyait une analyse hiérarchisée des critères de jugement secondaires suivants, uniquement pour les patients issus de l'étude observationnelle 902 (population *rollover*) :

- **Variation de l'utilisation annualisée (UI/kg) de facteur VIII** entre l'inclusion et après la perfusion de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec),
- **Variation du taux de saignement annualisé (TSA) traités par FVIII** entre l'inclusion et après la perfusion de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec).

Pour ces deux critères, **la période d'évaluation débutait à partir de la semaine 5 de l'étude ou 3 jours après la dernière dose de prophylaxie FVIII de routine.**

Populations d'analyse

- **Population en « intention de traiter » (ITT)** : tous les patients traités par ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec). La population ITT a été utilisée pour les analyses de tolérance.
- **Population en « intention de traiter modifiée » (mITT)** : tous les patients séronégatifs pour le VIH traités par ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec). La population mITT a été utilisée pour l'analyse principale du critère de jugement principal.
- **Population « Rollover »** : tous les patients traités dans l'étude et ayant participé à l'étude observationnelle 270-902. La population *Rollover* a été utilisée pour l'analyse des critères de jugement secondaires.
- **Population directement incluse** : tous les patients inclus traités et n'ayant pas participé à l'étude 270-902.

Principaux amendements au protocole

Le protocole initial a été amendé 7 fois, conduisant à des changements importants de la conception de l'étude et des méthodes statistiques par rapport au protocole initial. Ces modifications ont notamment impacté la taille de l'échantillon, les analyses intermédiaires, la procédure d'ajustement de la multiplicité des tests et les définitions de l'analyse primaire/secondaire.

Parmi les principales modifications apportées, on note deux amendements antérieurs à la date de *cut-off* de l'analyse principale (16 novembre 2020) : **l'amendement 1 et amendement 2 (janvier et juin 2018)**, ayant conduit à l'augmentation de la taille de l'échantillon et donc à des modifications des méthodes statistiques utilisées pour l'analyse finale à 1 an.

D'autres modifications ont été rapportées et on notamment concerné la gestion du risque d'élévation de l'ALT (seuil d'initiation des corticostéroïdes abaissé à 2 reprises ; posologie des corticostéroïdes en cas d'élévation d'ALAT modifié) et la définition d'échec au traitement¹¹.

¹¹ Amendement 7 (14 juillet 2021) : la définition de l'échec du traitement a été modifiée. La définition précédente nécessitait soit une incapacité à atteindre un taux d'activité du FVIII ≥ 5 UI/dL à la semaine 52, soit une incapacité à maintenir l'indépendance vis-à-vis du traitement prophylactique de remplacement du FVIII en raison d'épisodes de saignement articulaire ; la définition révisée exige que ces deux conditions soient présentes pour qu'un patient puisse être considéré comme un échec thérapeutique.

Population de l'étude

→ Effectifs

Au total, **134 patients ont reçu une dose de BMN 270** (population ITT) dont :

- **112 patients issus de la population rollover** (ayant préalablement participé pendant au moins 6 mois à l'étude observationnelle 270-902), soit 83,6% de l'effectif ;
- **22 patients directement inclus**, soit 16,4% de l'effectif.

L'étude 270-902 observationnelle a été réalisée antérieurement à l'étude pivot avec l'objectif de documenter les épisodes de saignement observés en pratique clinique courante chez des patients sous prophylaxie par FVIII, dans l'objectif de pouvoir conduire des comparaisons.

A la date de clôture des données (15 novembre 2022), ces patients ont été suivis sur une période allant de 66 à 197 semaines (moyenne de 122 semaines).

La durée du suivi est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Durée du suivi après perfusion (Etude 270-301).

	ITT (N=134)	mITT (N=132)	Rollover (N=112)	Directement inclus (N=22)
Durée du suivi après perfusion, n(%)				
≥52 à <104 semaines	12 (9,0)a	12 (9,1)	11 (9,8)	1 (4,5)
≥ 104 à < 156 semaines	106 (79,1)a	106 (80,3)	101 (90,2)	5 (22,7)
≥ 156 semaines	16 (11,9)a	14 (10,6)	0 (0,0)	16 (72,7)
Durée du suivi après perfusion (Semaines)				
Moyenne (Ecart type)	122,28 (24,06)	121,50 (23,40)	113,66 (10,37)	166,14 (26,20)
Médiane	110,86	110,57	110,21	173,29
(Min, Max)	66,1, 197,4	66,1, 197,4	95,4, 148,3	66,1, 197,4

a La durée du suivi post-infusion a été définie comme le temps écoulé entre le début de la perfusion de BMN 270 et la fin de l'étude ou la date de clôture des données, selon la première de ces deux dates, qu'un patient ait terminé ou non une visite particulière de l'étude (par exemple, en raison de la fenêtre de visite autorisée, un patient peut avoir terminé la visite de la semaine 104 avant d'avoir 104 semaines de suivi post-infusion).

Source : Tableau 14.1.9 du document EMA D120 responses mo-clinical

A la date de *cut-off* du 15 novembre 2022, **97,8 % (n=131/134) des patients traités (population ITT) continuaient d'être suivis et tous les patients avaient atteint le suivi de la semaine 156 (3 ans).**

Parmi les patients ayant arrêté l'étude prématurément (n=3 ; 2,2%), deux ont été perdus de vue (un à la semaine 66 et un à la semaine 104), et un patient est décédé à la semaine 95 (suicide non lié au traitement).

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion, population ITT (n = 134)

Tous les patients inclus étaient de sexe masculin. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 30 ans (18 à 70 ans), dont environ la moitié âgés de 18 à 30 ans et 1 seul patient (0,7%) de plus de 65 ans. **Tous les patients recevaient une prophylaxie par FVIII depuis au moins 12 mois.**

Le TSA moyen pour les saignements traités était à l'inclusion (ET) de :

- 5,42 (9,96) saignements/an dans la population ITT (**médiane 2,30**),
- 4,83 (6,47) saignements/an dans la population rollover,

A noter que le TSA moyen était plus élevé dans la population directement recrutée (8,41 [écart-type : 19,90] saignements/an) que dans la population *rollover* (4,83 [écart-type : 6,47] saignements/an) (cf. Tableau 3).

A noter également que la consommation moyenne de FVIII avant inclusion était plus élevée dans la population directement recrutée que dans la *population rollover* (cf. Tableau 3).

A l'inclusion, 27,6 % des patients de la population ITT ont signalé une atteinte de l'articulation « à problème »¹², la plupart d'entre eux ayant signalé 2 articulations cibles ou moins.

Deux patients de la population directement incluse avaient des antécédents de VIH (inclus avant l'amendement a protocole excluant les patients séropositifs de l'étude). Dans la population ITT, 30,6% des patients ont rapporté des antécédents d'hépatite C, tandis que 14,9% avaient des antécédents d'hépatite B.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude 270-301

Caractéristiques	ITT (N=134)	mITT (N=132)	Population Rollover (N=112)	Directement recrutés (N=22)
Age, années				
Moyenne (écart-type)	31,7 (10,3)	31,4 (10,1)	31,8 (10,6)	30,9 (8,7)
Médiane (Min, Max)	30,0 (18, 70)	30,0 (18, 70)	30,0 (19, 70)	29,5 (18, 52)
18 à < 30 ans	65 (48,5)	65 (49,2)	54 (48,2)	11 (50,0)
30 à < 50 ans	56 (41,8)	55 (41,7)	45 (41,1)	10 (45,5)
≥ 50 ans	13 (9,7)	12 (9,1)	12 (10,7)	1 (4,5)
Utilisation de FVIII annualisée à inclusion, IU/kg/an^b				
Moyenne (Ecart type)	4113,52 (1738,96)	4111,30 (1747,82)	3961,17 (1751,47)	4889,11 (1477,54)
Médiane (Min, Max)	3860,30 (1296,4, 11251,1)	3860,30 (1296,4, 11251,1)	3754,42 (1296,4, 11251,1)	4785,87 (2550,9, 2885,0)
Nombre annualisé de perfusions de FVIII à l'inclusion, perfusions/an^b				
Moyenne (Ecart type)	137,54 (57,04)	138,12 (57,22)	135,87 (51,99)	146,08 (78,91)
Médiane (Min, Max)	121,12 (39,5 ; 363,8)	125,09 (39,5 ; 363,8)	128,56 (39,5 ; 363,8)	119,26 (49,3 ; 358,7)
TSA (saignements traités) à l'inclusion, saignements/an^b				
Moyenne (Ecart type)	5,42 (9,96)	5,43 (10,04)	4,83 (6,47)	8,41 (19,90)
Médiane (Min, Max)	2,30 (0,0 ; 91,5)	2,04 (0,0 ; 91,5)	2,80 (0,0 ; 33,1)	0,93 (0,0 ; 91,5)
TSA (saignements traités) à l'inclusion, %^{a,b}				
0 saignement/an	43 (32,1)	43 (32,6)	36 (32,1)	7 (31,8)
> 0 à 4	32 (31,3)	41 (31,1)	33 (29,5)	9 (40,9)
> 4 à 10	29 (21,6)	28 (21,2)	28 (25,0)	1 (4,5)
> 10	20 (14,9)	20 (15,2)	15 (13,4)	5 (22,7)

¹² Les articulations à problème ont été identifiées par les investigateurs au début de l'étude et ont été définies comme des articulations présentant l'un des symptômes suivants : douleur articulaire chronique, synovite chronique, arthropathie hémophile, limitation du mouvement ou saignement récurrent.

TSA (tous saignements) à l'inclusion, saignements/an ^b				
Moyenne (Ecart type)	5,97 (11,06)	6,00 (11,14)	5,36 (6,93)	9,09 (22,55)
Médiane (Min, Max)	2,79 (0,0 ; 104,6)	2,74 (0,0 ; 104,6)	3,28 (0,0 ; 34,6)	1,38 (0,0 ; 104,6)
TSA tous saignements à l'inclusion, % ^{a,b}				
0 saignement/an	41 (30,6)	41 (31,1)	34 (30,4)	7 (31,8)
> 0 à 4	40 (29,9)	39 (29,5)	31 (27,7)	9 (40,9)
> 4 à 10	31 (23,1)	30 (22,7)	30 (26,8)	1 (4,5)
> 10	22 (16,4)	22 (16,7)	17 (15,2)	5 (22,7)
Antécédents de FVIII, n (%) ^a				
Oui	1 (0,7)	1 (0,8)	1 (0,9)	0
Non	133 (99,3)	131 (99,2)	111 (99,1)	22 (100)
Antécédents de maladies antérieures, n (%) ^a				
Hépatite B	20 (14,9)	18 (13,6)	17 (15,2)	3 (13,6)
Hépatite C	41 (30,6)	39 (29,5)	33 (29,5)	8 (36,4)
VIH	2 (1,5)	0	0	2 (9,1)
Nombre d'articulations à problème, n (%) ^a				
0	97 (72,4)	95 (72,0)	82 (73,2)	15 (68,2)
1	17 (12,7)	17 (12,9)	13 (11,6)	4 (18,2)
2	9 (6,8)	9 (6,8)	9 (8,0)	0
3	8 (6,1)	8 (6,1)	6 (5,4)	2 (9,1)
> 3	3 (2,3)	3 (2,3)	2 (1,8)	1 (4,5)

a. Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur le nombre total de patients (N) dans chaque population analysée.

b. Pour les patients de la population Rollover, la période de référence s'étendait de la visite du jour 1 de l'étude 270-902 jusqu'à la perfusion de ROCTAVIAN dans l'étude 270-301 (environ 6 mois).

3.2.1.1 Résultats

Résultats sur le critère de jugement principal : variation de l'activité du facteur VIII à la semaine 49-52 par rapport à l'inclusion (population mITT)

Dans la population mITT (n=132, patients VIH négatif), le taux médian d'activité du FVIII entre les semaines 49 à 52 a été de **23,9 IU/dL**, soit une **variation par rapport à l'inclusion (valeur imputée à 1 UI/dL) de +22,9 IU/dL (intervalle interquartile 10,9 à 61,3)**.

A noter par ailleurs qu'à 52 semaines de l'administration :

- **Aucun patient n'avait repris une prophylaxie de routine ;**
- **11,9% (n=16) avaient un taux d'activité médian du FVIII < 5 UI/dL** (assimilé à une forme modérée à sévère d'hémophilie) (cf. Tableau 5). Parmi eux 62,5 % (n=10/16) ont obtenu une amélioration du TSA pour les saignements traités et 2 (12,5 %) sont restés avec un TSA à 0. A noter que dans le protocole initial, l'incapacité à atteindre un taux d'activité du FVIII ≥ 5 UI/dL à la semaine 52 était défini comme un échec (définition modifiée par l'amendement 7)¹¹.

Données de suivi (population mITT - test chromogénique) :

- A 104 semaines de suivi (2 ans), le taux d'activité moyen (ET) du FVIII était de 23,04 (32,94) UI/dL et le taux médian de 11,65 UI/dL ;
- A 156 semaines de suivi, le taux d'activité moyen (ET) du FVIII était de 18,41 (30,79) UI/dL et le taux médian de 8,25 UI/dL ;
- A 208 semaines de suivi pour 17 patients le taux d'activité moyen du FVIII était de 15,2 UI/dL (médiane 7,4 UI/dL).

Les données sur les 3 ans de suivi montrent une augmentation rapide de l'activité moyenne du FVIII au cours des 6 premiers mois post-traitement, suivie d'un déclin progressif.

Le temps médian pour atteindre le pic du taux d'activité du facteur VIII en utilisant le test chromogénique était de 25,9 semaines (min : 2,00 ; max : 69,3) pour la population mITT et de 25,7 semaines (min : 2,00 ; max : 69,3) pour la population ITT. Le pic d'activité médian du FVIII en utilisant le test chromogénique était de 61,2 UI/dL (min : 4,00 ; max : 463) pour la population mITT.

A noter que des niveaux transitoires d'activité du FVIII supérieurs à 150% ont été observés chez 28% (n=38/134) des patients de l'essai clinique 270-301.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (population rollover)

→ Utilisation annualisée du FVIII exogène à 52 semaines, population rollover (n=112)

Dans la population *rollover*, une dose unique de ROCTAVIAN a permis une réduction moyenne de l'utilisation moyenne annualisée du facteur VIII exogène par rapport à l'inclusion de 98,9 % sur la 1^{ère} année, avec une consommation moyenne de 3 961 (1 751) UI/kg/an à l'inclusion *versus* 56,89 (194,58) UI/kg/an pendant l'étude.

Au cours de la période de suivi :

- Sur 2 ans de suivi (n= 112) : réduction moyenne de 98,2%, avec une consommation moyenne (ET) de 3 961 (1751 ; médiane 3754) UI/kg/an à l'inclusion *versus* 69,90 (209,22 ; médiane 0,00) UI/kg/an pendant l'étude.
- Sur 3 ans de suivi (n= 112) : réduction moyenne de 96,8%, avec une consommation moyenne de 3 961 UI/kg/an à l'inclusion *versus* 124,91 UI/kg/an pendant l'étude.

Tableau 4 : Résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé : utilisation annualisée du FVIII exogène (populations rollover), Etude 270-301

	Inclusion	Période d'évaluation de l'efficacité		
		De S5 ou 3 jours après la dernière dose de prophylaxie FVIII de routine jusqu'au <i>cut-off</i>		
	Utilisation annualisée du FVIII (IU/kg/an)	Utilisation du FVIII (IU/kg)	Utilisation annualisée du FVIII (IU/kg/an)	Variation par rapport à l'inclusion (IU/kg/an)
Analyse principale - Données à 1 an de suivi (date de cut-off du 16 novembre 2020)				
Moyenne (Ecart type)	3 961,17 (1751.47)		57	-3 904
Médiane	3 754,42			-3 716
(Min –Max)	1 296,4 ; 11251,1			

	Inclusion	Période d'évaluation de l'efficacité		
		De S5 ou 3 jours après la dernière dose de prophylaxie FVIII de routine jusqu'au <i>cut-off</i>		
	Utilisation annualisée du FVIII (IU/kg/an)	Utilisation du FVIII (IU/kg)	Utilisation annualisée du FVIII (IU/kg/an)	Variation par rapport à l'inclusion (IU/kg/an)
Données à 2 ans de suivi (date de cut-off du 15 novembre 2021)				
Moyenne (Ecart type)	3 961,17 (1751,47)	140,91 (423,00)	69,90 (209,22)	-3 891 (1761,17)
Médiane	3 754,42	0,00	0,00	-3 740,41
(Min –Max)	1 296,4 ; 11 251,1	0,0 ; 3 169,2	0,00 ; 1480,2	-11 251,1 ; -752,0
Données à 3 ans de suivi (date de cut-off du 15 novembre 2022)				
Moyenne (Ecart type)	3 961,17 (1751,47)	373,94 (942,19)	124,91 (316,91)	-3 836,26 (1776,78)
Médiane	3 754,42	33,20	10,86	-3 651,81
(Min –Max)	1 296,4 ; 11 251,1	0,0 ; 6 405,9		-11 251,1 ; - 937,9

→ Variation du taux de saignements annualisé (TSA) à 52 semaines, population rollover (n=112)

A l'inclusion (données issues du recueil prospectif dans l'étude 902), s'agissant des saignements traités par FVIII :

- le TSA moyen était de 4,83 saignements/an (médiane : 2,80 ; min : 0 ; max : 33,1) ;
- 32% des patients n'avaient présenté aucun saignement (TSA=0).

Sur la 1ère année post-traitement (analyse principale), il a été observé une réduction du TSA pour les saignements traités par FVIII de 83,8 % en comparaison à l'inclusion, avec un TSA moyen de 0,78 (médiane 0,0 ; max : 27,3) saignements/an au cours de l'étude, soit une variation absolue moyenne par rapport à l'inclusion de -4,00 épisodes (ET : 6,6 ; IC95% = [-5,3 ; -2,9]).

Au cours de la période de suivi, la réduction observée par rapport à l'inclusion a été de :

- **86,7 % à 2 ans**, avec un TSA moyen de 0,75 (médiane 0,0) saignements/an pendant l'étude,
- **82,9% à 3 ans de suivi** : TSA moyen de 0,83 (médiane 0,0 ; max : 15,4) saignements/an pendant l'étude.

Parmi les patients ayant rapporté des saignements nécessitant un traitement pendant l'étude, la majorité avaient pendant l'étude un TSA inférieur au TSA à l'inclusion (de 39,3% à 30,4% dans la population rollover et de 41,8% à 31,3% dans la population ITT).

A un niveau individuel, après un an de suivi dans la population ITT (cf. schémas 1 en annexe), on note que :

- 26,1% des patients (n=35/134) avaient un TSA moyen pour les saignements traités = 0 (patients qui n'avaient jamais saigné) avant et après perfusion de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec),
- 14,9% des patients (n=20/134) avaient un TSA ≥ 0 avant et après la perfusion de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) avec une diminution après la perfusion,
- **9,7% des patients (n=13/134) avaient un TSA ≥ 0 avant perfusion et > 0 après perfusion avec une augmentation après la perfusion,**

- 49,3% des patients (n=66/134) avaient un TSA > 0 avant la perfusion et de 0 après la perfusion (patients qui ont arrêté de saigner).

Données de suivi

→ Données de suivi à 2 ans

Après un suivi de 2 ans (date de *cut-off* du 15 novembre 2021) :

- **24,6% (n=33/134) des patients inclus dans la population ITT avaient un niveau d'activité du facteur VIII < 5 IU/dL, contre 11,9% à 1 an (« non répondeurs » d'après le protocole initial de l'étude).** Parmi ces patients, 14 (42,4 %) avaient un TSA médian pour les saignements traités nul, 8 (24,2 %) un TSA <1 et 11(33,3 %) un TSA >1. Trois des patients ayant un TSA > 1 avaient un TSA plus élevé après la perfusion de ROCTAVIAN.
- **6 patients (3,7% ; n=5/134) ont repris une prophylaxie de routine** (5 patients sous traitement de substitution du FVIII et 1 sous emicizumab),
- 2 patients parmi les 11 ayant un TSA >1 qui avaient un TSA plus élevé après la perfusion de ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) par rapport à l'inclusion.
- 1 patient dont l'activité médiane du FVIII à 104 semaines était de 5,5 IU/dL.

→ Données de suivi à 3 ans

A la date du *cut-off* de l'année 3 (n=131 ; *cut-off* du 15 novembre 2022 ; semaine 156) :

- **12,7 % (n=17/134) avaient repris une prophylaxie :**
 - dont 4 (3,0%) patients au cours de l'année 2, 6 (4,5%) patients au cours de l'année 3, 6 (4,5%) patients au cours de l'année 4, et 1 au cours de l'année 5 (en notant que tous les patients de l'étude 270-301 n'avaient pas atteint l'année 4 ou 5).
 - 9 avaient repris une prophylaxie par le FVIII, 3 par l'emicizumab et 5 par FVIII puis emicizumab ;
 - pour 1 patient il s'agissait d'une prophylaxie transitoire pendant 6 semaines après la 3e année de suivi.
- **34,3 % (n=46/134) des patients avaient un niveau d'activité du facteur VIII < 5 IU/dL.** Parmi eux 19 patients ayant un TSA pour les saignements traités nul, 10 un TSA ≤ 1 et 17 un TSA > 1 (dont 3 sur 17 avaient un TSA plus élevé après l'administration de BMN 270 par rapport à l'inclusion),
- 2 patients de la population ITT (1,5 %) présentaient des niveaux d'activité du FVIII supérieurs à la limite supérieure de la normale (> 150 UI/dL) pour la CSA.

Tableau 5 : Résultats sur le critère de jugement principal : taux d'activité du facteur VIII (méthode d'imputation de la plus petite des valeurs adjacentes non manquantes) à l'aide de l'analyse du test chromogénique (étude 270-301, population MITT)

	Analyse principale Semaines 49-52 (n = 132)	Suivi Semaines 104 (n = 132)	Suivi Semaines 156** (n = 132)
Taux d'activité du FVIII (IU/dL)			
Moyenne (ET)	42,89 (45,51)	23,04 (32,94)	18,41 (30,79)
Médiane (Min, Max)	23,92 (0,0 ; 231,2)	11,75 (0,0 ; 187,1)	8,25 (0,0 ; 217,7)
Taux d'activité médian du FVIII (UI/dL)			
< 5 (hémophilie modérée ou sévère)*	12,1 % (n=16)	25,8 % (n=34)	33,3 % (n=44)

≥ 5 à < 40	50,0 % (n=66)	59,1 % (n=78)	56,1 % (n=74)
≥ 40 (patients non hémophiles)	37,9 % (n=50)	15,2 % (n=20)	10,6 % (n=14)

* limite du taux de FVIII de l'hémophilie modérée ; patients qui ne répondent pas au traitement comme défini dans le critère de jugement principal.

**définie comme la valeur médiane des valeurs observées sur une fenêtre de 5 semaines (J1079-J1114)

Au total, on observe une diminution de l'activité du FVIII au cours du temps, avec :

- une variation médiane de l'activité du FVIII par rapport à l'inclusion de +23,9 UI/dL à S52, de +11,7 UI/dL à S104 et de +8,25 UI/dL à S156,
- et une proportion de patients avec une activité ≥ 5 IU/dL de 89,9% à S52, de 74,2% à S104 et de 66,7% à S156.

A un niveau individuel, après au moins 3 ans de suivi dans la population ITT (cf. schémas 2 en annexe), on note que :

- TSA moyen = 0 (patients qui n'avaient jamais saigné) avant et après perfusion de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) :
 - 11,2% des patients (n=15/134) pour tous les saignements,
 - 24,6% (n=33/134) pour les saignements traités.
- TSA ≥ 0 avant et après la perfusion de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) avec **une diminution après la perfusion** :
 - 50,0% des patients (n=67/134) pour tous les saignements,
 - 31,3% (n=42/134) pour les saignements traités.
- **TSA ≥ 0 avant perfusion et > 0 après perfusion avec une augmentation après la perfusion** :
 - 23,9% des patients (n=32/134) pour tous les saignements,
 - 10,4% (n=14/134) pour les saignements traités.
- **TSA > 0 avant la perfusion et de 0 après la perfusion (patients qui ont arrêté de saigner)** :
 - 14,9% des patients (n=20/134) pour tous les saignements,
 - 33,6% (n=45/134) pour les saignements traités.

Parmi les 14 patients qui ont connu un TSA traités plus élevé par rapport à l'inclusion, 7 (50%) avaient une activité FVIII >5 IU/dL, entre 6,2 et 23,6 IU/dL.

Pour 5 de ces 7 patients, l'augmentation du TSA était inférieure à <1,5, un patient a vu son TSA augmenter de 0 à l'inclusion à 2,4, et un patient a vu son TSA augmenter de 0 à l'inclusion à 15,4 à la semaine 156 malgré un taux de FVIII = 7 UI/dL (CSA).

Données à 4 ans (n=17 ; semaine 208)

À la semaine 208, parmi les 17 patients ayant fait l'objet d'un suivi depuis plus de 4 ans, le taux moyen (écart-type) d'activité du FVIII était de 15,20 (21,52) UI/dL avec une médiane de 7,40 UI/dL.

Douze patients (70,6 %) présentaient des niveaux d'activité du FVIII ≥ 5 (58,8% (n=10) un taux compris entre ≥ 5 et < 40 UI/dL et 11,8% (n=2) un taux ≥ 40 IU/dL) et 29,4% (n=5) un taux de FVIII < 5 IU/dL.

Autres résultats exploratoires

→ Patients sans saignement

Le tableau ci-dessous présente le nombre de patients de la population rollover n'ayant présenté aucun saignement durant la période de référence et au cours du suivi jusqu'au gel des données du 15 novembre 2021.

Au dernier gel des données, **après au moins 3 ans de suivi pour tous les patients, 60,7% (n=83/112) des patients n'avaient rapporté aucun saignement ayant nécessité un traitement par FVIII, contre 32,1 % au cours de la période de référence avant l'étude** (suivi prospectif dans l'étude observationnelle 902), et 58% aucun saignement qu'il soit traité ou non (cf. tableaux 6 et 7).

Tableau 6 : Saignements traités à 3 ans dans l'étude 270-301 (cut-off 15 novembre 2022)

n (%)	Directement recrutés (N=22)	Rolover (N=112)	mITT (N=132)	ITT (N=134)
A l'inclusion				
Patients avec des saignements traités	15 (68,2)	76 (67,9)	89 (67,4)	91 (67,9)
Patients avec 0 saignement traité	7 (31,8)	36 (32,1)	43 (32,6)	43 (32,1)
Patients avec des saignements traités pendant la période d'évaluation	12 (54,5)	44 (39,3)	54 (40,9)	56 (41,8)
TSA période d'évaluation ≤ TSA à l'inclusion	8 (36,4)	34 (30,4)	41 (31,1)	42 (31,3)
TSA période d'évaluation > TSA à l'inclusion	4 (18,2)	10 (8,9)	13 (9,8)	14 (10,4)
TSA à l'inclusion = 0	3 (13,6)	7 (6,3)	10 (7,6)	10 (7,5)
TSA à l'inclusion > 0	1 (4,5)	3 (2,7)	3 (2,3)	4 (3,0)
Patients avec 0 saignement traité pendant la période d'évaluation	10 (45,5)	68 (60,7)	78 (59,1)	78 (58,2)
TSA à l'inclusion = 0	4 (18,2)	29 (25,9)	33 (25,0)	33 (42,3)
TSA à l'inclusion > 0	6 (27,3)	39 (34,8)	45 (34,1)	45 (57,7)

* Période d'évaluation allant de la semaine 5 à la date de cut-off

Tableau 7 : Patients n'ayant eu aucun saignement en fonction du type de saignement pris en compte au gel des données du 15 novembre 2022 – population rollover (Etude 270-301)

Type de saignement	Période de suivi[1]	N	Patients n'ayant eu aucun saignement	
			A l'inclusion	Aux différentes périodes
Saignements traités	Année 1	112	36 (32,1%)	92 (82,1%)
	Année 2 (cut-off 15/11/21)	112		83 (74,1%)
	Année 3 (cut-off 15/11/22)	112		68 (60,7%)
Tous les saignements (traités ou non)	Année 1	112	34 (30,4%)	65 (58,0%)
	Année 2 (cut-off 15/11/21)	112		47 (42,0%)
	Année 3 (cut-off 15/11/22)	112		-

→ TSA saignements articulaires traités par FVIII

A l'inclusion, 44% des patients n'avaient rapporté aucun saignement articulaire avant inclusion. Le TSA moyen à l'inclusion était de 2,8 (+/-4,3) saignements par/an (TSA médian 1,4 (0 à 23,1)).

Après une durée moyenne de suivi de 159,7 (min : 91 ; max :194), le TSA moyen était de 0,5 (+/- 1,4) saignements par/an (TSA médian 0 (0 à 8,3)), avec 74% de patients sans aucun saignement articulaire.

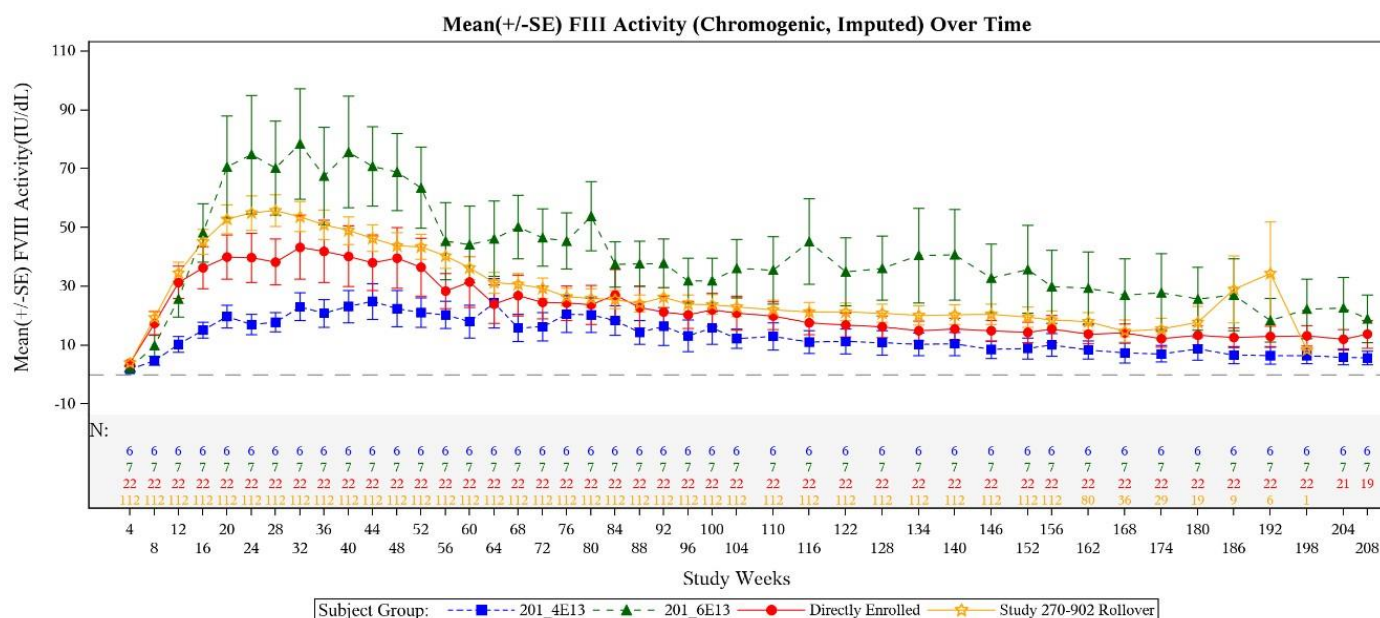
→ Variabilité de l'activité du FVIII (analyses post-hoc)

Il a été observé une forte variabilité inter-patients des niveaux de FVIII post-administration. A 49/52 semaines, ce taux allait de 0 à 231,2 UI/dL selon le patient (population ITT) (cf. Figure 2).

De multiples analyses post-hoc exploratoires ont été réalisées afin d'évaluer les interactions potentielles entre les niveaux d'activité du FVIII et différentes variables dont les caractéristiques des patients à l'inclusion ou post-injection.

Ces analyses n'ont pas permis d'identifier des sources de variabilité.

Figure 2 : Box plot des niveaux d'activité du facteur VIII en fonction du suivi (test chromogénique) – population mITT



→ Impact de la corticothérapie sur l'activité du FVIII

Des corticoïdes ont été instaurés lorsque des élévations des taux d'ALAT ont été observées, afin d'atténuer les réactions inflammatoires potentielles et les éventuelles réductions associées de l'expression du facteur VIII. A noter que les seuils d'élévations d'ALAT justifiant l'initiation du traitement ont été modifiés à plusieurs reprises en cours d'étude.

Cent six des 134 patients (79,1%) ont ainsi débuté une corticothérapie uniquement en réponse à une élévation de leur taux d'ALAT (généralement à une dose initiale de 60 mg/jour progressivement diminuée par la suite).

3.2.2 Etude de phase I/II (270-201) de recherche de dose

Il s'agit d'une étude de phase I/II de recherche de dose qui avait pour objectif de déterminer la dose nécessaire pour obtenir une expression du hFVIII égale ou supérieure à 5 % de l'activité normale (> 5 UI/dL) 16 semaines après la perfusion.

Seules les données issues de la cohorte 6E13 vg/kg (n=7) conformément à la posologie de l'AMM seront détaillées.

A la date de cut-off pour la dernière analyse des données (8 novembre 2022), tous les patients (n=7) de la cohorte 6E13 vg/kg avaient atteints au moins de 6 ans de suivi (semaine 312).

Critères principaux : taux de répondeurs et taux d'activité médian du FVIII

Les résultats aux différents temps de mesure montrent une décroissance de l'activité du FVIII au fil du temps. A 6 ans de l'administration (semaine 312), le niveau moyen d'activité du FVIII mesuré par le test chromogénique a été de 9,83 UI/dL (médiane de 5,6 UI/dL (min : 1,9 ; max : 28,0)), en comparaison à 65,3 UI/dL à 1 an (cf. tableau 8).

Aux semaines 13 à 16 après la perfusion, 7 des 7 patients (100 %) de la cohorte de dose 6E13 vg/kg ont répondu à la définition d'efficacité pré-spécifiée (niveau d'activité médian du FVIII $\geq$ 5 UI/dL associé à une hémophilie non sévère, en utilisant le test chromogénique).

A 1 an, tous les patients avaient un taux médian de FVIII > 5 UI/dL, dont 6 patients (85,7%) un taux > 40 UI/dL. Au cours de l'année 3, 1 patient a vu son taux médian de FVIII devenir < à 5 UI/dL.

A la semaine 312 (année 6 ; dernière semaine où tous les sujets de la cohorte ont eu une évaluation du FVIII, N=7), l'activité moyenne (SD) du FVIII était de 9,83 (8,95) UI/dL, avec une médiane de 5,6. Ces résultats sont relativement stables par rapport à ceux de la semaine 260 et montrent des résultats moyens/médians > 5 UI/dL, dans l'intervalle de l'hémophilie A légère. **A noter néanmoins que 2 patients (29,6%) avaient un taux médian de FVIII < 5 UI/dL.**

On note qu'un patient de la cohorte 6E13 vg/kg a repris une prophylaxie régulière par le FVIII à la semaine 337.

Tableau 8 : Taux d'activité du FVIII (test chromogénique) à la fin de l'année pour la cohorte 6E13 vg/kg.

	Année 1 (N=7)	Année 2 (N=7)	Année 3 (N=7)	Année 4* (N=6)	Année 5 (N=7)	Année 6 (N=7)
Moyenne (écart-type)	64,3 (36,0)	36,4 (26,3)	32,7 (32,8)	24,2 (24,7)	12,1 (11,7)	9,8 (9,0)
Médiane (min ; max)	60,3 (12,5 ; 126,6)	26,2 (3,9 ; 86,0)	19,9 (4,1 ; 100,1)	16,4 (2,7 ; 71,2)	8,20 (1,8 ; 35,0)	5,60 (1,9 ; 28,0)

*Un patient n'a pas eu d'évaluation dans le délai prévu pour la fin de la quatrième année en raison d'une erreur de laboratoire.

Il est à noter que des niveaux transitoires d'activité du FVIII supérieurs à 150% ont été observés chez 57 % (n=4/7) des patients de la cohorte 6E13 vg/kg.

Taux de saignements traités annualisé (TSA)

Le TSA moyen à l'inclusion pour les saignements traités était de 17,57 (médiane 24,0 ; intervalle 0-40) dans la cohorte 6E13 vg/kg, avec 57,1% des patients avec un TSA moyen > 10.

Le TSA traités moyen (ET) dans la cohorte 6E13 vg/kg, sur la période allant de la semaine 5 à la date de cut-off (> 6 ans post-traitement) était de 0,75 (1,48) saignement/an (médiane 0,15, intervalle 0,0-4,1).

Utilisation de FVIII exogène

L'utilisation médiane annualisée de FVIII à partir de la semaine 5 après la perfusion de ROCTAVIAN jusqu'au gel des données à 6 ans pour la cohorte de dose 6E13 vg/kg était de 42,44 UI/kg/an, contre 5085,90 UI/kg/an avant la perfusion.

Nombre de perfusions de FVIII exogène

Le taux d'utilisation annuel de FVIII exogène (ET) pour la cohorte 6E13 vg/kg de la semaine 5 à la date de cut-off était de 5,53 (7,49) perfusions/an (médiane 1,54, intervalle 0,15-8,80) alors qu'il était de 4,80 (9,15) perfusions/an (médiane 0,26, intervalle 0,0-7,83) à 4 ans.

3.2.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par le BMN 270 a été évaluée dans l'étude pivot 270-301 dans des analyses exploratoires à l'aide de 5 questionnaires : spécifiques (Haem-QoL-A ; WPAI+CIQ:HS ; *Haemophilia Activities List* HAL) et générique (PROBE ; EQ5D-5L).

Considérant le caractère exploratoire de ces analyses et le caractère ouvert de l'étude, source de biais dans l'évaluation de la qualité de vie qui porte sur des critères subjectifs, il ne peut être tiré de conclusion robuste de leurs résultats.

3.2.4 Comparaisons indirectes

Le laboratoire a réalisé deux comparaisons indirectes :

- Une comparaison indirecte ajustée avec appariement (MAIC) qui a comparé ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) à HEMLIBRA (emicizumab),
- Une comparaison indirecte par score de propension qui a comparé ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) à la prophylaxie par facteur VIII exogène (cohorte de contrôle).

3.2.4.1 Etude de comparaison indirecte (270 – 814) de ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) à HEMLIBRA (emicizumab)

Le laboratoire a réalisé une comparaison indirecte (étude 270-814) par appariement selon la méthode de MAIC (*Matching Adjusted Indirect Comparison*) de ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) par rapport à la spécialité HEMLIBRA (emicizumab) indiquée en prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (FVIII < 1%) avec ou sans inhibiteur anti-FVIII.

Cette analyse a comparé les résultats de l'étude 270-301 (population mITT, N=132) aux données de l'étude HAVEN 3¹³ ayant inclus des patients sans inhibiteur du FVIII (N=63 ; groupe D) déjà traités par prophylaxie au FVIII avec :

- **un groupe traité par valoctocogène roxaparvovec** dans la population mITT (n=132) de l'étude 270-301,
- **un groupe traité par prophylaxie par FVIII exogène** issu de l'étude observationnelle 270-902 (n=225) avec un suivi d'au moins 6 mois,
- **un groupe contrôle correspondant aux données publiées de l'étude HAVEN 3** randomisée (ratio 2 : 2 : 1) ; seuls les patients du groupe D atteints d'hémophilie A **sans inhibiteur anti-**

¹³ Mahlangu et al (2018). Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550

FVIII (n=63) ont été sélectionnés (patients ayant reçu 3 mg/kg d'emicizumab chaque semaine pendant 4 semaines suivi d'une dose d'entretien de 1,5 mg/kg d'emicizumab chaque semaine et ayant été précédemment traités par un traitement prophylactique de remplacement du FVIII). Cette cohorte a été choisie à des fins de comparaison car, comme dans 270-301, les participants utilisaient auparavant une prophylaxie au FVIII).

Méthodologie

Du fait des données disponibles pour le groupe contrôle uniquement sous forme agrégée, une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) non ancrée (du fait de l'absence de comparateur commun) a été effectuée. Cette méthode a pour objectif de pondérer le groupe des sujets traités afin qu'il soit identique en moyenne au groupe contrôle sur les facteurs pronostiques de la maladie et les modificateurs d'effet du traitement, afin d'estimer l'effet moyen du traitement chez les contrôles (*Average Treatment Effect in the Controls, ATC*). Elle utilise un score de propension à avoir été traité.

Après avis d'experts, 6 des 9 paramètres de base publiés de HAVEN 3 Groupe D ont été retenus pour la pondération : âge moyen, pourcentage de patients caucasiens, IMC moyen, TSA moyen à l'inclusion, proportion de sujets ayant eu moins de 9 épisodes hémorragiques dans les 24 semaines précédant l'inclusion et utilisation du FVIII standard avant l'inclusion. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en excluant certaines de ces variables et en utilisant la médiane de l'âge plutôt que la moyenne pour l'appariement.

Tous les critères de jugement ont été mesurés à partir de la semaine 0.

Résultats de l'analyse principale : comparaison valoctocogène roxaparvovec versus emicizumab

Les critères de jugement étaient le TSA moyen (analysé par un modèle de régression binomial négatif) et la proportion de patients avec 0 événement hémorragique (pour les saignements traités, tous les saignements, les saignements conjoints traités et les saignements spontanés traités).

Après pondération, la taille effective de l'échantillon (ESS) des patients traités est passée de 132 à 76,2, soit une réduction de 42,3 % de la taille de l'échantillon conduisant à une réduction de la puissance statistique, essentiellement dû à des populations initiales différant sur l'âge.

Aucune différence, sur la base pondérée, n'est mise en évidence sur le critère de jugement principal « TSA saignements traités » avec un RR=0,84 (IC95% : 0,40 ; 1,74) (cf. Tableau 9).

Tableau 9 : Etude 270-301 (ROCTAVIAN) vs. HAVEN 3 (emicizumab) - TSA brut moyen, TSA moyen du modèle NB et ratio de taux pour tous les résultats, non pondérés et pondérés par le MAIC.

Type de saignement	HAVEN 3 (n=63) TSA moyen (ET)	Etude 270-301 (ESS = 76,2)					
		Observé non pondéré			Pondéré par MAIC		
		TSA brut moyen (ET)	TSA moyen NB (ET)	Ratio (95% IC)	TSA brut moyen (ET)	TSA moyen NB (ET)	Ratio (95% IC)
Saignements traités (critère principal)	1,60 (1,22)	0,94 (0,30)	0,94 (1,35)	0,59 (0,29 ; 1,19)	1,43 (0,49)	1,34 (1,37)	0,84 (0,40 ; 1,74)
Tous les saignements	3,30 (1,22)	1,64 (0,33)	1,63 (1,19)	0,49 (0,29 ; 0,83)	1,97 (0,50)	1,82 (1,19)	0,55 (0,33 ; 0,93)

Type de saignement	HAVEN 3 (n=63) TSA moyen (ET)	Etude 270-301 (ESS = 76,2)					
		Observé non pondéré			Pondéré par MAIC		
		TSA brut moyen (ET)	TSA moyen NB (ET)	Ratio (95% IC)	TSA brut moyen (ET)	TSA moyen NB (ET)	Ratio (95% IC)
Saignements conjoints traités	1,20 (1,31)	0,49 (0,17)	0,49 (1,41)	0,41 (0,17 ; 0,96)	0,77 (0,26)	0,70 (1,44)	0,58 (0,24 ; 1,42)
Saignements spontanés traités	0,50 (1,47)	0,40 (0,15)	0,39 (1,43)	0,78 (0,28 ; 2,19)	0,59 (0,22)	0,53 (1,47)	1,06 (0,36 ; 3,08)

Analyses complémentaires

On note que l'appariement sur l'âge moyen a eu l'impact le plus important sur la taille effective de l'échantillon (ESS) avec une réduction de 78,9 % de la taille initiale de l'échantillon (ESS = 104,1). En effet, l'âge minimum des patients inclus dans les deux études était différent (≥ 18 ans dans l'étude 270-301 et ≥ 12 ans dans l'étude HAVEN 3). Dans le cadre d'une analyse de sensibilité, la suppression de l'âge dans le processus d'appariement a amélioré l'ESS, les 5 paramètres restants appariés ont réduit ainsi l'ESS à 111,5 (84,4% de la taille initiale de l'échantillon).

Parmi les autres critères évalués à titre exploratoire figuraient la proportion de patients sans aucun saignement traité. Après appariement, dans l'analyse du cas de base, la proportion de patients n'ayant eu aucun événement hémorragique traité était de 80 % sous ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) contre 56 % sous emicizumab (odds ratio [OR] 3,25, IC à 95 % 1,53-6,90).

Une analyse secondaire comparant la prophylaxie par FVIII exogène et HEMLIBRA (emicizumab) a été réalisée mais ne sera pas décrite.

Discussion

Au total, on peut noter que les MAICs réalisées sont techniquement de bonne qualité. Cependant :

- Pour la comparaison valoctocogène roxaparvovec versus emicizumab, la discussion ne met en évidence que les différences constatées sur deux critères – le taux annualisé de saignements sur l'ensemble de la période, et la proportion de malades avec aucun saignement (sans prendre en compte les différences de suivi sur ce dernier critère), en omettant les intervalles de confiance (« all outcomes numerically favor BMN270 » après omission de l'âge dans le modèle de score, principale variable différenciant entre les groupes originaux), et sans prendre en compte la multiplicité des analyses effectuées, ni les résultats négatifs sur les autres critères...
- Sous réserve du respect des hypothèses sous-jacentes : Ces analyses nécessitent de vérifier que tous les facteurs pronostiques et modificateurs d'effet aient été tous pris en compte, alors que les volumes de facteur VIII reçus antérieurement et les atteintes articulaires n'ont pu être pris en compte (à voir avec experts)
- Et de populations initialement différentes : En gardant en tête l'instabilité des estimations du fait de faibles ESS par rapport à la taille de l'échantillon original, indication que les poids sont très variables et les populations différentes (notamment en termes d'âge, comme l'indique l'augmentation de l'ESS quand l'âge est omis)
- Même si certains éléments de modélisation diffèrent (notamment la stratification du modèle binomial négatif sur le nombre d'épisodes de saignements antérieurs et non un ajustement comme dans l'essai), ou non optimaux (la seule prise en compte dans l'appariement des

moments d'ordre 1, la non prise en compte du suivi différent sur tous les critères, notamment les proportions de malades sans saignement)

- Les biais de confusion résiduels n'ont pas été évalués.

Au total, compte tenu de ces différentes limites, il ne peut être tiré de conclusions robustes à partir de ces résultats.

3.2.4.2 Etude de comparaison indirecte du ROCTAVIAN (étude 270-301) à la prophylaxie par FVIII exogène (étude 270-902)

Le laboratoire a réalisé une comparaison indirecte de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparavec) à la prophylaxie par facteur VIII exogène.

Matériel

Cette étude a utilisé :

- Pour les traités par valoctocogene roxaparavec : données individuelles de l'étude 270-301, ayant inclus 112 malades après participation à l'étude 270-902 et 22 sujets inclus directement, à partir d'un recueil rétrospectif des événements hémorragiques et des thérapeutiques.
- Pour les contrôles : données individuelles de la cohorte 270-902, ayant inclus 294 malades dont 225 avec un suivi de 6 mois ou plus. **Seuls les 182 (=294-112) sujets non inclus dans l'essai 270-301 ont été considérés comme éligibles. Seuls 73 des sujets éligibles ont été sélectionnés** (exclusion des 81 sujets avec adenovirus, 9 VIH+, 16 avec suivi inférieur 6 mois, 3 avec données manquantes sur poids/taille ou saignements).

Méthode

Disposant de données individuelles des deux groupes, la comparaison a utilisé la pondération du ratio de mortalité standardisé (SMRW) pour repondérer les caractéristiques de base de la cohorte témoin visant à estimer l'effet moyen du traitement chez les seuls traités (ATT, average treatment effect in the treated). Les scores de propension ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression logistique incluant : âge (années), poids (kg), taille (m), indice de masse corporelle (IMC ; kg/m²), origine ethnique, virus de l'hépatite C (VHC ; O/N), virus de l'hépatite B (VHB ; O/N), localisation géographique, nombre d'articulations problématiques, TSA traité au départ, utilisation initiale du FVIII (UI/kg/an), nombre initial de perfusions de FVIII (nombre/an), et type de concentré de FVIII au départ (demi-vie standard [SHL], demi-vie prolongée [EHL], à la fois SHL et EHL, ou dérivés du plasma). Des analyses de sensibilité utilisent l'appariement (avec un caliper large fixé à 0,25, puis diminué à 0,20 et 0,01) et l'ATE (effet moyen du traitement) comme mesure d'effet.

Les facteurs de confusion étaient dits « inexistant du fait des mêmes critères d'éligibilité ». Néanmoins, plusieurs facteurs pronostiques étaient reconnus, tels que le TSA initial et les articulations à problème ou cibles.

Les deux cohortes ont été comparées en ce qui concerne le TSA moyen et la proportion de patients n'ayant eu aucun saignement (à la fois pour les saignements traités par FVIII exogène dans les 72 heures et pour tous les saignements).

Sept covariables ont été considérées par des procédures de sélection de modèle en pas à pas, et/ou après discussion avec trois experts, aboutissant au sous-ensemble de prédicteurs suivants mesurés à l'inclusion : l'âge (continu), l'indice de masse corporelle (dichotomisé sur le seuil 30), le nombre d'articulations à problèmes, la région, le type de traitement antérieur par FVIII exogène (demi-vie longue ou courte), la quantité de FVIII exogène de base (UI/kg/an) et le TSA des saignements traités (log).

Les critères de jugement étaient le TSA entre la semaine 5 post-injection (traité) ou 3 jours après la prophylaxie par facteur VIII et la semaine 52.

Résultats

Avant traitement, les groupes différaient sur la plupart des facteurs tabulés (âge, ethnie, taille et poids, IMC, exposition au VIH et VHC, utilisation antérieure de FVIII à demi-vie courte ou longue et TSA).

A noter que la distribution des scores de propension (fournie lors de la présentation des résultats de l'appariement) montre une violation de l'hypothèse de positivité (ou de support commun), avec plusieurs traités et non traités sans appariement possible (seuls 69/112, 62%, traités sont alors appariés sans remise ; 104/112, 92%, à 46/73, 63%, témoins avec remise).

Après pondération, il persiste des différences (avec $SMD > 0,10$), notamment sur l'exposition au VIH ($SMD=0.19$) et VHC ($SMD=0.18$), le TSA ($SMD=0.19$) et le FVIII ($SMD=0.13$). La somme des poids du groupe contrôle est de 108.7 (vs 73 avant pondération).

Les critères de jugement montrent une différence en faveur du groupe traité, sur l'analyse principale (cf. Tableau ci-dessous) et les différentes analyses de sensibilité.

Outcome	SMRW adjusted			
	Intervention (BMN 270) 270-301 Rollover	Control (FVIII) 270-902 Non-Rollover, AAV5 -ve	p-value	SMD
n	112	108.73		
Treated bleeds				
Mean ABR (SD) [95% CI]	0.853 (3.59) [0.190, 1.516]	4.401 (6.14) [2.858, 5.944]	<0.001	0.705
Proportion of zero bleeds, n (%) [95% CI]	92 (82.1%) [74.2%, 88.6%]	35.8 (32.9%) [21.8%, 45.5%]	<0.001	1.148
All bleeds				
Mean ABR (SD) [95% CI]	1.544 (3.82) [0.838, 2.250]	5.013 (6.60) [3.353, 6.673]	<0.001	0.643
Proportion of zero bleeds, n (%) [95% CI]	65 (58.0%) [48.6%, 67.1%]	31.0 (28.5%) [17.9%, 41.0%]	<0.001	0.624

Key: -ve, negative; AAV5, adeno-associated virus 5; ABR, annualized bleeding rate; CI, confidence interval; FVIII, factor VIII; n, number; SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference; SMRW, standardized mortality ratio weighting

Les statistiques de test décrites pour tester l'effet du traitement sur les critères de jugement ne semblent pas avoir tenu compte ni de la pondération ni de l'appariement.

Discussion

Cette comparaison indirecte pose différentes questions :

- Principalement dans le choix de la population cible : de fait on évalue l'effet de l'administration valoctocogène roxaparvovec versus la poursuite d'administration de facteur VIII exogène, sans que l'antériorité du traitement exogène ne soit très détaillée ni homogénéisée (en dehors du critère d'inclusion dans l'essai 270-301 d'une prophylaxie par facteur VIII antérieure pendant 12 mois) ; bien au contraire, on observe avant puis après pondération des différences en termes de taux d'utilisation annualisé du facteur VIII (différence moyenne standardisée, SMD, de 0,13) ou du TSA ($SMD=0,19$) suggérant une hétérogénéité de la population cible, différentielle entre les groupes comparés.

- Dans le choix des critères de jugement, avec un différentiel dans la période de mesure (début à S5 ou J3), introduisant un biais de mesure dans l'estimation d'une différence entre groupes traités.
- Dans l'application ou le report des méthodes utilisées : que ce soit dans l'absence de prise en compte rapportée de la pondération dans le choix de statistiques de test du critère de jugement, ou dans les méthodes d'appariement avec le choix d'un caliper élevé (0,25) en analyse principale.

Compte tenu de ces éléments, aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude pivot de phase III (270-301)

Après un suivi à 3 ans (date de cut-off 15 novembre 2022), tous les patients de la population ITT ont rapporté au moins un effet indésirable survenu au cours du traitement (TEAE), dont 91,8 % (n=123/134) ont signalé au moins un événement évalué par l'investigateur comme étant liés au traitement (TACE).

Trente-deux patients (23,9 %), dont 5 (22,7 %) dans la population directement incluse et 27 (24,1 %) dans la population Rollover ont rapporté un total de 63 EI graves, dont 6 EIG (chez 5 patients) considérés comme étant liés avec le traitement.

Quatre patients de la population ITT (3,0 %), dont 2 de la population directement inclus (9,1 %) et de la population Rollover (1,8 %), ont signalé des EI ayant entraîné une interruption de la dose (tous les patients ont pu terminer leur perfusion).

Cinquante patients (37,3 %) de la population ITT ont rapporté au moins un EI de grade 3 ou plus ; 4 patients, tous issus de la population de ITT ont signalé un total de six EI de grade 4, et un patient de l'étude a signalé un événement indésirable de grade 4.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans la population ITT ont été l'augmentation des taux d'ALAT (n=121, 90,3 %), arthralgie (n=60, 44,8 %), céphalées (n=58, 43,3 %), nausée (n=60, 44,8 %) et une augmentation des ASAT (n=49, 36,6 %). Dans l'ensemble, la majorité des EI signalés (2883/2975, 96,9 %) étaient de grade 1 ou 2.

Aucun nouvel effet indésirable retardé n'a été identifié dans les données de l'année 3.

Événements d'intérêt

Inhibiteurs du FVIII

A 2 ans, aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du FVIII pendant la perfusion de ROCTAVIAN.

Événement thromboembolique

A 2 ans, aucun patient n'a développé d'événement thromboembolique

Tolérance hépatique

A 2 ans :

- 73,9% (n=99/134) ont présenté des élévations de l'ALT $\geq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou « > LSN et > 2 fois la valeur à l'inclusion »,
- 92,5% (n=124/134) patients ont présenté des élévations de l'ALT $\geq 1,5$ fois la valeur de base ou > à la valeur à l'inclusion,
- 9,0% (n=12/134) ont présenté une élévation de l'ALT > 5 fois à la LSN.

Tous ces cas ont été résolus.

Des effets indésirables liés à une élévation de l'ALAT ont été signalés chez 34 patients (25,4 %) de la population ITT au cours de l'essai clinique. Tous ces effets indésirables étaient sans gravité et de grade 1 ou 2.

A 3 ans, parmi les 134 patients de la population ITT, 106 (79,1 %) ont reçu des corticoïdes par voie orale pour une élévation d'ALAT. Ces chiffres sont inchangés par rapport aux données rapportées à 2 ans de suivi (aucun patient n'a débuté un traitement par corticoïde pour une élévation d'ALAT pendant la période d'analyse entre les années 2 et 3). A la date de cut-off de l'année 3, aucun patient ne recevait de corticoïde pour une élévation de l'ALAT.

Malignité

Une leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B a été signalée entre 2 et 3 ans de l'administration.

A noter qu'un carcinome à cellules acineuses de la glande parotide, survenu tardivement, a été signalé chez un homme environ 5 ans après avoir reçu une dose de 6E13 vg/kg dans l'étude 270-201 (postérieurement au *cut-off* pour l'analyse de l'année 5). Une faible intégration du vecteur dans les cellules a été observé. Cet événement a été considéré comme n'étant probablement pas lié à la maladie.

Arrêts de traitement liés à un EI

Aucun patient n'a dû interrompre définitivement une perfusion avant son achèvement en raison d'un EI.

Trois réactions liées à la perfusion (hypersensibilité, éruption maculo-papulaire et réaction anaphylactique) ont été signalées dans l'étude 270-301 et ont entraîné l'interruption temporaire de la perfusion. Les deux événements se sont produits dans l'heure qui a suivi le début de la perfusion.

Il n'y a pas eu de nouveaux événements associés à la perfusion, d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, d'événements liés à ROCTAVIAN ou d'événements liés à l'utilisation d'un médicament.

3.3.2 Autres données de tolérance

3.3.2.1 Données issues du RCP¹⁴

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont basés sur un total de 141 patients des études 270-201 et 270-301, qui ont tous reçu une dose de 6×10^{13} vg/kg.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont des augmentations des taux d'ALAT (80 %) et d'ASAT (67 %), du LDL (54 %), des nausées (37 %) et des céphalées (35 %).

Anomalies des tests biologiques hépatiques

« Le tableau 5 décrit les anomalies des tests biologiques hépatiques après administration de ROCTAVIAN. Les augmentations du taux d'ALAT sont mieux caractérisées, car elles peuvent s'accompagner d'une activité du facteur VIII diminuée et témoigner de la nécessité d'instaurer une corticothérapie ».

¹⁴ RCP publié en date du 7/09/2023.

Tableau 5 : Anomalies des tests biologiques hépatiques chez les patients ayant reçu 6 × 10¹³ vg/kg de ROCTAVIAN dans les études 270-201 et 270-301

Nombre de patients (%) ; N = 141	
Augmentations du taux d'ALAT > LSN	113 (80 %)
Grade 2 CTCAEa	28 (20 %)
Grade 3 CTCAEb	12 (9 %)
Augmentations du taux d'ASAT > LSNc	95 (67 %)
Grade 2 CTCAEa	15 (11 %)
Grade 3 CTCAEb	9 (6 %)
Augmentations du taux de GGT > LSNc	19 (13 %)
Grade 2 CTCAEa	1 (1 %)
Grade 3 CTCAEb	1 (1 %)
Augmentations du taux de bilirubine > LSNc,d	17 (12 %)
Grade 2 CTCAEe	5 (4 %)
Augmentations du taux de LDH > LSN	76 (54 %)

a Grade 2 CTCAE : > 3,0 et jusqu'à 5,0 × LSN

b Grade 3 CTCAE : > 5,0 × LSN

c Les valeurs post-inclusion sont basées sur le grade CTCAE le plus élevé

d Aucun patient n'a présenté d'élévations de grade 3 CTCAE

e Grade 2 CTCAE : > 1,5 et jusqu'à 3,0 × LSN

Augmentations du taux d'ALAT

La majorité des augmentations du taux d'ALAT au-dessus de la LSN (50 %) sont survenues dans les 26 premières semaines ; 34 % des augmentations du taux d'ALAT sont survenues entre les semaines 27 et 52 et 16 % sont survenues plus de 52 semaines après l'administration. La durée médiane des augmentations du taux d'ALAT au-dessus de la LSN était de 2 semaines. Quatre-vingt-onze des 141 patients (65 %) ont présenté deux épisodes ou plus d'augmentations du taux d'ALAT au-dessus de la LSN.

Douze patients (9 %) ont présenté des élévations du taux d'ALAT de grade 3 (15 épisodes au total). La plage des élévations du taux d'ALAT de grade 3 allait de 216 UI/dL à 623 UI/dL. La majorité des élévations du taux d'ALAT de grade 3 (73 %) sont survenues dans les 26 premières semaines, 3 (20 %) sont survenues entre les semaines 27 et 52 et 1 (7 %) est survenue plus de 52 semaines après l'administration. Toutes les élévations du taux d'ALAT de grade 3 ont guéri avec des corticostéroïdes, y compris 2 patients qui ont reçu de la méthylprednisolone IV.

Chez les patients qui ont présenté des augmentations du taux d'ALAT au-dessus de la LSN, le délai médian (plage) avant la réduction initiale du taux d'ALAT (définie comme la première diminution d'au moins 10 U/L ou par un taux d'ALAT ≤ LSN) après une nouvelle corticothérapie ou l'augmentation de la dose de corticostéroïde était de 8 jours (2, 71).

Utilisation d'immunosuppresseurs pour prévenir ou limiter les élévations du taux d'ALAT

Dans l'étude 270-301, **106 des 134 patients (79 %) ont reçu une corticothérapie (prednisone ou prednisolone) en réponse à des élévations du taux d'ALAT**, débutée dans un délai médian de 8 semaines après l'administration de ROCTAVIAN. La majorité de ces patients (93 % ; 99 sur 106) ont débuté une corticothérapie dans les 26 premières semaines, 6 patients (4 %) l'ont débutée entre les semaines 26 et 52 et 1 patient après 52 semaines. La plage du délai d'initiation de la corticothérapie a été guidée par la variabilité dans le temps de la première élévation du taux d'ALAT parmi les patients

et par les différences de critères définissant le taux d'ALAT seuil pour l'instauration de la corticothérapie qui ont évolué au cours de l'étude. **La durée médiane totale de l'utilisation de corticostéroïdes (y compris un renouvellement du traitement) était de 33 semaines (plage : 3 – 86). Une corticothérapie prolongée a également été observée chez des patients qui ne parvenaient pas à un taux de facteur VIII > 5 UI/dL (faibles répondeurs). L'allongement de la durée de la corticothérapie n'a pas conduit à un bénéfice significatif pour les taux de facteur VIII.**

Dans l'étude 270-301, les patients ont reçu des immunosuppresseurs (AIS) autres que la prednisone ou la prednisolone, du fait de leur incapacité à tolérer les corticostéroïdes ou de l'inefficacité des corticostéroïdes. Dix-sept patients (13 %) avaient des taux d'ALAT supérieurs à la LSN avant de recevoir des AIS. Ces traitements se composaient d'un ou plusieurs des médicaments suivants : tacrolimus, mycophénolate et budésonide. La méthylprednisolone IV a été administrée chez 2 patients pour des élévations des taux d'ALAT de grade 3.

Activité du facteur VIII supérieure à la LSN

Au moins un cas d'activité du facteur VIII supérieure à la LSN a été observé dans les études 270-301 et 270-201. Deux patients ont présenté des taux de facteur VIII transitoires supérieurs à la limite de quantification des dosages (> 463 UI/dL pour le dosage CS et > 500 UI/dL pour le dosage OS). Un patient a reçu de l'énoxaparine pour la prophylaxie thromboembolique veineuse basée sur le facteur de risque propre à ce patient. Quatre des 38 patients (11 %) de l'étude 270-301 avaient toujours des taux de facteur VIII supérieurs à la LSN au moment de la clôture du recueil des données, ce qui n'a pas été le cas des patients de l'étude 270-201.

Immunogénicité

Dans les études 270-201 et 270-301, tous les patients recevant le traitement devaient avoir un dépistage d'anticorps anti-AAV5 négatif et d'inhibiteurs du facteur VIII négatif (< 0,6 UB) avec la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen après au moins 150 jours d'exposition à une thérapie de remplacement du facteur VIII au moment de l'inclusion (voir rubriques 4.1 et 4.4).

Au moment de la clôture du recueil des données, aucun patient n'avait, à la suite de la perfusion de ROCTAVIAN, développé d'inhibiteurs du facteur VIII à aucun des points temporels où ils ont été évalués après la perfusion.

Tous les patients sont devenus séropositifs pour les anticorps anti-AAV5 dans les 8 semaines qui ont suivi l'administration. Les titres moyens d'anticorps anti-AAV5 totaux ont atteint leur maximum 36 semaines après l'administration et sont restés stables jusqu'à la dernière mesure.

Les réponses immunitaires cellulaires contre la capsid de l'AAV5 et contre le transgène facteur VIII ont été testées par le dosage IFN- γ ELISpot chez les patients traités par ROCTAVIAN. Des réponses immunitaires cellulaires spécifiques de la capsid de l'AAV5 ont été détectées à partir de la semaine 2 suivant l'administration de la dose et ont souvent diminué ou sont redevenues négatives au cours des 52 premières semaines chez la majorité des patients pour lesquels des données étaient disponibles. Les réponses immunitaires cellulaires spécifiques de la capsid de l'AAV5 étaient associées à des valeurs moyennes plus élevées des taux d'ALAT aux points temporels correspondants où elles ont été évaluées.

Moins de sujets ont présenté des réponses spécifiques du facteur VIII, qui étaient souvent sporadiques, détectées lors d'une seule mesure et redevenaient négatives chez la plupart des patients. Aucune association entre la réponse immunitaire cellulaire contre le facteur VIII et les mesures du taux d'ALAT ou de l'activité du facteur VIII n'a pu être détectée.

Risque de malignité suite à l'intégration du vecteur

« Une analyse des sites d'intégration a été réalisée sur des **échantillons hépatiques** de 5 patients traités par ROCTAVIAN dans des études cliniques. Les échantillons ont été prélevés environ 0,5 à 4,1 ans après administration. **L'intégration du vecteur dans l'ADN génomique humain a été observée dans tous les échantillons.**

ROCTAVIAN peut également s'insérer dans l'ADN d'autres cellules du corps humain (comme observé dans des échantillons d'ADN de la glande parotide prélevés chez un patient traité par ROCTAVIAN dans une étude clinique). **La pertinence clinique des événements d'intégration individuels n'est pas connue à cette date, mais il est reconnu que ces cas pourraient contribuer à un risque de malignité.**

À ce jour, aucun cas de malignité associée au traitement par ROCTAVIAN n'a été rapporté. »

Réactions liées à la perfusion

Onze patients (8 % ; n=11/141) ont présenté une ou plusieurs des réactions liées à la perfusion suivantes, avec des symptômes pendant la perfusion ou dans les 6 heures après la fin de celle-ci : manifestations cutanées, au niveau des muqueuses, des voies respiratoires (incluant urticaire, prurit, rash maculopapuleux, éternuement, toux, dyspnée, rhinorrhée, écoulement oculaire et picotements de la gorge), manifestations gastrointestinales (incluant nausée et diarrhée), manifestations cardiovasculaires (incluant pression artérielle augmentée, hypotension, tachycardie et prodromes de syncope) et manifestations musculo-squelettiques (incluant myalgie et dorsalgie), ainsi que fièvre, rigidité et frissons. Le délai médian de survenue était d'une heure (plage : 0,25, 5,87) à partir du début de la perfusion, et la durée médiane était d'une heure. Quatre patients ont présenté des réactions pendant la perfusion. Trois de ces patients ont présenté une réaction d'hypersensibilité de grade 3 (CTCAE) et une interruption temporaire de la perfusion a été requise, suivie de la reprise à un débit plus bas. Tous les patients qui ont présenté des réactions liées à la perfusion ont terminé leur perfusion.

Sept des 11 patients ont reçu un ou plusieurs des médicaments suivants : des antihistaminiques systémiques, une corticothérapie et/ou des antiémétiques.

En outre, 1 patient a reçu des liquides intraveineux et de l'adrénaline. Tous les cas de réactions liées à la perfusion ont guéri sans séquelles.

Mises en gardes et contre-indications

La sécurité et l'efficacité du valoctocogène roxaparvovec chez les patients souffrant de troubles hépatiques n'ont pas été établies. L'utilisation de valoctocogène roxaparvovec est contre-indiquée chez les patients présentant des infections hépatiques aiguës ou chroniques non contrôlées ou chez ceux atteints d'une fibrose hépatique importante ou d'une cirrhose connues (voir rubrique 4.3). L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'autres troubles hépatiques (voir rubrique 4.4).

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

Le résumé des risques du PGR de ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Hépatotoxicité Réactions à la perfusion (y compris hypersensibilité)
--------------------------------------	---

Risques importants potentiels	Événements thromboemboliques Développement d'inhibiteurs du FVIII Transmission à des tiers (transmission horizontale) Transmission germinale Risque de malignité en relation avec l'intégration du vecteur dans l'ADN des cellules de l'organisme
Informations manquantes	Effet à long terme Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique Utilisation chez les patients de sexe féminin

3.4 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi

ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) s'administre en une administration unique contrairement aux alternatives disponibles qui nécessitent des administrations répétées régulières (généralement pluri-hebdomadaires pour les concentrés de FVIII et toutes les 2 à 4 semaines pour l'emicizumab).

Autres impacts

Le traitement par valoctocogène roxaparvovec nécessite une surveillance renforcée en comparaison aux alternatives disponibles (consultations et bilans), incluant conformément au RCP une surveillance étroite des paramètres biologiques hépatiques et de l'activité du facteur VIII, ainsi qu'un suivi des risques associés à la corticothérapie qui devrait concerner la grande majorité des patients (80% dans les études cliniques) sur une durée potentiellement prolongée (médiane de 33 semaines dans l'étude pivot).

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

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

- **Soumission des résultats finaux à 5 ans de suivi de l'étude 270-301** afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) chez des adultes atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) sans antécédent d'inhibiteur du facteur VIII et sans anticorps anti-AAV5 détectables – disponibilité des données prévue le 30 juin 2025,
- **Soumission des résultats finaux (5 ans de données) de l'étude 270-303 de phase III**, mono-bras, chez des **patients recevant une corticothérapie prophylactique** afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec), de **définir le protocole de corticothérapie adéquat et d'identifier les facteurs prédictifs d'absence de réponse ou de faible réponse** chez des adultes atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) - disponibilité des données prévues le 30 septembre 2027.
- Les **données intermédiaires des études ouvertes de phase I/II 270-203 et 270-205** - disponibilité des données prévue en 2027 et 2029.

D'autres études sont également prévues :

- **Etude 270-401 de suivi des patients recrutés dans les études cliniques, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme.** Les patients seront recrutés après avoir passé 5 ans dans l'étude initiale et seront suivis pendant environ 10 ans supplémentaires, soit un suivi total de 15 ans – résultats finaux attendus pour juillet 2038.
- **Etude 270-801 de cohorte rétrospective de patients traités sur la base des données d'un registre,** conformément à un protocole convenu, visant à mieux caractériser la tolérance à long terme - résultats finaux attendus pour juin 2044.
- **Etude 270-601** visant à mieux caractériser l'efficacité à long terme et mieux documenter le rapport bénéfice/risque chez les adultes atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) dans une population plus large - résultats finaux attendus pour septembre 2042.

Enfant et adolescent

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Une étude de phase III est en cours dans la maladie de pompe (BMN 701 Phase 3 in rhGAA Exposed Subjects With Late Onset Pompe Disease - INSPIRE Study).

4. Discussion

ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) est la 1^{ère} thérapie génique indiquée dans le traitement de l'hémophilie A sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5).

La demande d'inscription dans cette indication repose essentiellement sur les données issues de 2 **études cliniques mono-bras non comparatives** ayant inclus des **patients adultes avec une hémophilie A sévère (activité du FVIII $\leq$ 1 %), sans antécédents d'inhibiteurs de FVIII et sans anticorps neutralisants anti-AAV5** :

- **Une étude de phase III (270-301) ayant inclus 134 patients, tous sous traitement prophylactique par facteur VIII depuis au moins 12 mois avant inclusion.** Parmi ces patients, 112 étaient issus d'une étude observationnelle préalable d'au moins 6 mois (population *rollover*) pendant laquelle tous recevaient une prophylaxie par concentrés de FVIII afin de permettre des comparaisons intra-patients. Des données de suivi après au moins 3 ans post-administration sont disponibles pour tous les patients.
- **Une étude de recherche de dose de phase I/II (270-201) ayant inclus 7 patients traités à la dose validée par l'AMM.** Des données de suivi à au moins 6 ans post-administration sont disponibles pour tous les patients.

L'étude 270-310, toujours en cours, est l'étude pivot ayant soutenu **l'octroi de l'AMM conditionnelle** en aout 2022. Les données soumises incluaient l'analyse principale après que tous les patients aient effectué la visite de suivi de la semaine 52 (1 an ; gel de la base au 16 novembre 2020) et une analyse supplémentaire après que tous les patients aient effectué la visite de suivi de la semaine 104 (2 ans ; gel de la base au 15 novembre 2021). Depuis l'octroi de l'AMM, les études en cours ont permis d'obtenir des données cliniques supplémentaires, à savoir notamment les résultats de l'analyse à 3 ans de l'étude 270-301 (date de cut-off 15 novembre 2022) et les données actualisées de l'étude 270-201

(date de cut-off 8 novembre 2022). C'est notamment sur la base de ces nouvelles données que le CHMP a donné une opinion favorable à ce renouvellement d'AMM conditionnelle en mai 2023.

Les données présentées par le laboratoire dans le cadre de cette demande d'inscription incluent l'ensemble de ces données.

4.1 Efficacité

4.1.1 Etude pivot 270-301

Au total, **134 patients ont reçu une dose de ROCTAVIAN** (valoctocogène roxaparvovec) dont **112 patients issus de la population rollover** (patients ayant préalablement participé pendant au moins 6 mois à l'étude observationnelle 270-902¹⁵), soit 83,6% de l'effectif.

A la date de clôture des données (15 novembre 2022 – étude toujours en cours), tous les patients avaient atteint le suivi de la semaine 156 (3 ans), avec un suivi allant de 66 à 197 semaines (moyenne de 122 semaines).

A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 30 ans (18 à 70 ans), dont environ la moitié âgés de 18 à 30 ans, 41,8% entre 30 et 49 ans, 10% de patients âgés de 50 ans ou plus et 1 seul patient (0,7%) de plus de 65 ans. **Tous les patients recevaient une prophylaxie par FVIII depuis au moins 12 mois.** Environ 30 % des patients inclus avaient des antécédents d'exposition à l'hépatite C et 15 % à l'hépatite B.

Le **taux médian d'activité du FVIII¹⁶ (critère principal de jugement)** dans la population mITT (n=132, patients VIH négatif) était de 23,9 UI/dL (0 ; 231,2) au cours des semaines 49 à 52. Lors du suivi, celui-ci était de :

- 11,6 UI/dL (0 ; 187,1) lors de l'analyse à 2 ans,
- 8,15 UI/dL (0,0 à 217,7) lors de l'analyse à 3 ans. A cette date, 14 (10,4 %) patients avaient un taux de FVIII ≥ 40 UI/dL et 74 (55,2 %) un taux de FVIII dans l'intervalle ≥ 5 - < 40 UI/dL.

S'agissant des critères secondaires d'évaluation hiérarchisés (population rollover) :

- **Utilisation moyenne annualisée de FVIII exogène¹⁷** : 3 961 (1 751) UI/kg/an à l'inclusion versus 56,89 (194,58) UI/kg/an à 52 semaines (analyse principale), soit une variation de -98,6%. A 3 ans (semaine 156), celle-ci était de 124,91 UI/kg/an, soit une variation de -96,8% en comparaison à l'inclusion.
- **TSA des saignements traités par FVIII exogène¹⁷** : TSA moyen de 4,83 (6,47) saignements/an (médiane : 2,80 ; min : 0 ; max : 33,1) à l'inclusion versus 0,75 (3,58) (médiane 0,0 ; max : 27,3) à 52 semaines (analyse principale) soit une variation de -82,4 % en comparaison à l'inclusion. A la semaine 156 (suivi à 3 ans), le TSA moyen était de 0,83 (2,28) (médiane 0,0 ; max : 15,4) saignements/an, soit une variation de -82,8%.

¹⁵ L'étude 270-902 observationnelle a été réalisée antérieurement à l'étude pivot avec l'objectif de documenter les épisodes de saignement observés en pratique clinique courante chez des patients sous prophylaxie par FVIII, dans l'objectif de pouvoir conduire des comparaisons sur les critères secondaires.

¹⁶ Tous les résultats sont présentés pour le dosage chromogénique CS.

¹⁷ Mesuré sur la période allant de la semaine 5 de l'étude (jour 33 de l'étude) ou 3 jours après la dernière dose de prophylaxie FVIII de routine après la perfusion du ROCTAVIAN jusqu'à la date du cut-off pour l'analyse.

A noter que pour ces 2 critères secondaires hiérarchisés, les valeurs à l'inclusion étaient celles recueillies au cours de l'étude observationnelle prospective 902 pendant laquelle ces patients ont reçu une prophylaxie par FVIII pendant environ 6 mois.

On peut par ailleurs relever les résultats suivants :

- **Patients ayant repris une prophylaxie conventionnelle au long cours** : 2 patients (1,5 %) à 1 an (novembre 2020), 6 patients (4,5% ; n=6/134) à 2 ans (novembre 2021) et 12,7 % (n=17/134) à 3 ans (novembre 2022).
- **Patients sans aucun saignement traité par FVIII (TSA=0)** : pour la population *rollover*, 32% au cours de la période de référence dans l'étude observationnelle 902 contre 82 % (92/112), 84 % (94/112) et 75 % (82/110) des patients au cours des années 1, 2 et 3 respectivement. Au total, 74,1% (n=83/112) des patients n'avaient pas rapporté de saignement traité à 2 ans et 60,7% (n=83/112) à 3 ans.
- **Patients avec un niveau d'activité du FVIII médian < 5 IU/dL** : 11,9% à 1 an (« non répondeurs » d'après le protocole initial de l'étude)¹¹, contre 24,6% (n=33/134) à 2 ans et 34,3 % (n=46/134) à 3 ans.
- **A un niveau individuel, s'agissant des saignements traités par FVIII (population ITT)**
 - Patients avec un TSA moyen = 0 (patients qui n'avaient jamais saigné) avant et après perfusion de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) : 26,1% (n=35/134) à 1 an et 24,6% (n=33/134) à 3 ans ;
 - Patients avec un TSA ≥ 0 avant et après la perfusion de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) avec une diminution après la perfusion : 14,9% (n=20/134) à 1 an et 31,3% (n=42/134) à 3 ans ;
 - **Patients avec un TSA ≥ 0 avant perfusion et > 0 après perfusion avec une augmentation après la perfusion** : 9,7% des patients (n=13/134) à 1 an et 10,4% (n=14/134) à 3 ans.
 - **Patients avec un TSA > 0 avant la perfusion et de 0 après la perfusion** (patients qui ont arrêté de saigner) : 49,3% (n=66/134) à 1 an et 33,6% (n=45/134) à 3 ans.

4.1.2 Autres données

Etude de recherche de dose

Dans une étude de phase I/II de recherche de dose, 7 patients ont été traités à la dose validée par l'AMM. A la date de cut-off (8 novembre 2022), tous les patients (n=7) avaient atteint au moins de 6 ans de suivi (semaine 312). Les principaux résultats ont été les suivants :

- A 6 ans de l'administration, le niveau moyen d'activité du était de 9,83 UI/dL (médiane de 5,6 UI/dL (min : 1,9 ; max : 28,0)) contre 65,3 UI/dL à 1 an,
- Tous les patients (100%) répondaient à la définition d'efficacité pré-spécifiée (niveau d'activité médian du FVIII ≥ 5 UI/dL) à 1 an et cinq (71,4%) à 6 ans,
- **1 patient avait repris une prophylaxie régulière par le FVIII à la semaine 337,**
- Le TSA moyen pour les saignements traités était de 17,57 (médiane 24,0 ; intervalle 0-40) saignements/an à l'inclusion versus 0,75 (1,48) saignement/an (médiane 0,15, intervalle 0,0-4,1) à la date de *cut-off* (> 6 ans post-traitement).

Etudes de comparaisons indirectes

Compte tenu des différentes limites des comparaisons indirectes fournies, l'une versus une prophylaxie par emicizumab, l'autre versus une prophylaxie par FVIII, il ne peut être tiré de conclusions robustes de leurs résultats.

4.2 Tolérance

Selon le RCP, sur la base des données issues des études 270-201 et 301, les effets indésirables les plus fréquents sont des augmentations des taux d'ALAT (80 %) et d'ASAT (67 %), du LDL (54 %), des nausées (37 %) et des céphalées (35 %).

Dans l'étude pivot 270-301 après un suivi à 3 ans (date de cut-off 15 novembre 2022) :

- 23,9 % ont rapporté un total de 63 EI graves, dont 6 EIG (chez 5 patients) considérés comme étant liés avec le traitement.
- 3,0 % (n=4) ont signalé des EI ayant entraîné une interruption de la dose (tous les patients ont pu terminer leur perfusion).
- Aucun patient n'a rapporté d'événement thromboembolique ou n'a développé d'anticorps neutralisant le FVIII.
- Une leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B a été signalée entre 2 et 3 ans de l'administration.

Le profil de tolérance est en particulier marqué par l'hépatotoxicité induite par le vecteur viral AAV. Dans l'étude 270-201, **90,3 % (n=121/134) des patients ont rapporté une augmentation du taux d'ALAT à 3 ans et 79,1 % (n=106/134) ont nécessité un traitement corticoïdes par voie orale pour prendre en charge cette élévation (modalités ayant évolué en cours d'étude)**. A noter que pour la majorité des patients il s'agissait d'EI de grade 1 (léger) ou de grade 2 (modéré) et aucun patient ne répondait aux critères de la loi de Hy ou des lésions hépatiques induites par les médicaments. Entre 2 et 3 ans post-administration, aucun patient n'a initié de traitement corticoïde en raison d'une élévation d'ALAT.

A noter qu'un **carcinome à cellules acineuses de la glande parotide, survenu tardivement, a par ailleurs été signalé dans l'étude 270-201** (postérieurement au cut-off pour l'analyse de l'année 5). Une faible intégration du vecteur dans les cellules a été observé. Cet événement a été considéré comme n'étant probablement pas lié à la maladie.

Les risques figurant au PGR sont les suivants :

- Risques importants identifiés : hépatotoxicité et réactions à la perfusion (y compris hypersensibilité) ;
- Risques importants potentiels : Événements thromboemboliques, développement d'inhibiteurs du FVIII, transmission à des tiers (transmission horizontale), transmission germinale, risque de malignité en relation avec l'intégration du vecteur dans l'ADN des cellules de l'organisme.

4.3 Discussion

La portée de ces résultats est à analyser au vu des éléments de discussion et réserves suivants :

- **L'étude pivot présente de nombreuses limites méthodologiques, devant conduire à la prudence pour l'interprétation des résultats :**
 - On note de nombreux amendements au protocole survenus en cours d'inclusion (modifications du schéma de l'étude ; ajout puis suppression des analyses intermédiaires ; modifications des méthodes statistiques modifiant la taille de l'échantillon, de la procédure d'ajustement de la multiplicité ; nombre élevé d'analyses effectuées sur des populations différentes) à l'origine d'une inflation non contrôlée du risque alpha conduisant à des résultats

faussement positifs. **Les résultats du critère de jugement principal, et de fait ceux des critères secondaires hiérarchisés, ne peuvent être considérés qu'à titre descriptif au regard de ces biais méthodologiques. A noter que l'EMA a demandé au laboratoire de supprimer du RCP les allégations de signification statistique, de supériorité et les valeurs p associées.**

- Les résultats concernant le critère de jugement principal de l'étude pivot sont à considérer avec prudence compte tenu d'une gestion des données manquantes modifiée en cours d'étude et de l'utilisation pour chaque patient d'une médiane de différentes mesures sur 4 semaines ayant pu impacter les estimations fournies et leur précision,
 - Le caractère ouvert et non randomisé de l'étude, source de biais notamment pour l'évaluation de critères de jugement en partie subjectifs ou déclaratifs tels que les taux de saignements et la qualité de vie. En effet, comme dans la grande majorité des études conduites dans l'hémophilie, bien qu'il soit pertinent de choisir comme critère de jugement de l'efficacité le taux de saignement, son évaluation comporte une part de subjectivité. On ne peut notamment exclure que les patients tendent à moins se traiter lorsqu'ils ont confiance en leur traitement. Cela pose davantage problème chez les patients qui documentent eux-mêmes les saignements, certains pouvant notamment prendre pour un saignement ce qui est en réalité une poussée d'arthrose. Il est ainsi probable que les différences observées entre les groupes dans l'étude pivot soient surestimées, sans que l'on puisse quantifier cette surestimation. Le caractère ouvert fragilise encore davantage les analyses de la qualité de vie, qui reposent sur des critères de jugement entièrement subjectifs.
 - Une population incluse hétérogène, après inclusion dans une cohorte pour une seule partie des patients inclus et 5 populations cibles différant selon le critère de jugement, en particulier en termes de risque de base (avec des nombres d'épisodes de saignements annuels à l'inclusion en moyenne de 5,4 mais un écart-type de 9,96, et une médiane de 2,3 épisodes annuels).
 - La population étudiée est relativement « jeune » dans le groupe ITT, avec un âge médian de 30 (18-70) ans, et peu d'articulations atteintes (72,4% sans anomalie articulaire). Les patients avec antécédents cardiovasculaires ont par ailleurs été écartés, de même que les patients contaminés par le VIH. La transposabilité des résultats d'efficacité et de tolérance à une population à plus haut risque cardiovasculaire, présentant davantage d'arthropathies évoluées (risque de saignement majoré) ou infectée par le VIH (risque hépatique majoré) n'est à ce jour pas assurée.
- **Aucune étude de comparaison directe versus FVIII ou emicizumab (HEMLIBRA) n'est disponible.** Compte tenu des limites de l'étude pivot 270-301, les comparaisons intra-patients ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) versus FVIII prévues au protocole pour les critères d'évaluation secondaires sont à considérer à titre exploratoire et la supériorité ne peut être considérée comme établie à partir de ces données. De même, les comparaisons indirectes fournies versus emicizumab ou versus FVIII ne permettent pas de conclure à la supériorité de ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) sur les critères évalués.
- On observe de **grandes variabilités inter-patients en matière de réponse au traitement**, avec des niveaux de FVIII au cours des semaines 49 à 52 allant de 0 à 231,2 UI/dL (population ITT) dans l'étude pivot. Certains patients ont peu ou pas répondu à ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec), avec 11,9% des patients atteignant un niveau médian d'activité du FVIII <5 UI/dL au cours de la première année suivant l'administration. Cette proportion a augmenté à 24,6% et 34,3% aux années 2 et 3 respectivement. Des effets cliniquement pertinents ont néanmoins été observés chez certains de ces patients, mais cela reste imprévisible. **Les sources de variabilité ne sont à ce jour pas connues** (seules des analyses post-hoc exploratoires ont été fournies par le laboratoire mais qui ne permettent aucune conclusion).

Ainsi la réponse ou l'échec au traitement restent imprévisibles au niveau individuel. On peut par ailleurs noter que parmi les 14 sujets qui ont connu un TSA plus élevé à 3 ans qu'à l'inclusion, 7 (50 %) avaient une activité du FVIII >5 UI/dL, allant de 6,2 à 23,6 UI/dL. Dans le cadre des obligations liées à l'AMM conditionnelle, le laboratoire s'est engagé à conduire des analyses permettant d'identifier les facteurs à l'origine de cette variabilité.

- **Près de 80% des patients de l'étude pivot ont nécessité un traitement par corticostéroïdes en raison d'une augmentation des ALAT, pour une durée médiane de 33 semaines (3 à 86).** Les seuils définis au protocole initial pour introduire un traitement par corticoïdes ont été modifiés à plusieurs reprises en cours d'étude et les modalités de traitement ont été très variées. Certaines de ces réactions ont été temporellement associées à une diminution de l'expression de la protéine transgénique du facteur VIII mais le mécanisme de ces réactions n'a pas encore été établi. **La majorité des patients traités pourrait ainsi être exposée aux effets indésirables liés à une prescription de corticoïdes à long terme. Les modalités de traitement (prophylactique ou thérapeutique, critères d'initiation, posologie et durée du traitement) permettant d'obtenir une expression optimale du FVIII à long terme et réduire la réponse inflammatoire précoce à ROCTAVIAN avec le moins d'effets secondaires restent encore méconnues.** Des études sont en cours pour les déterminer (obligation spécifique dans le cadre de l'AMM conditionnelle).
- **La durabilité de l'activité du FVIII à des niveaux soutenus reste inconnue,** au regard du déclin observé au fil du temps après un pic atteint à environ 6 mois. De façon cohérente, il a été observé une augmentation du nombre de sujets retournant à la prophylaxie au fil du temps, qui peuvent donc être considérés comme ne bénéficiant plus de ROCTAVIAN (12,7% à 3 ans), ainsi qu'une augmentation de nombre de patients ayant eu recours aux FVIII pour traiter un saignement.
- **On ne peut exclure le risque potentiel de cancer lié à l'intégration du vecteur aux cellules, mentionné comme risque important potentiel dans le PGR.** À ce jour, aucun cas de malignité associée au traitement par ROCTAVIAN n'a été rapporté. On note néanmoins un cas de LAL à cellules B survenu dans l'étude 270-301 entre l'année 2 et 3, et un carcinome à cellules acineuses de la glande parotide survenu dans l'étude 270-201 postérieurement au cut-off pour l'analyse de l'année 5, tous deux considérés comme probablement non liés à ROCTAVIAN.
- Des niveaux transitoires d'activité du FVIII supérieurs à la LSN ont été observés chez 57 % (n=4/7) des patients de la cohorte 6E13 vg/kg dans l'essai clinique 270-201 et chez 28 % (n=38/134) des patients de l'essai clinique pivot 270-301. A 2 ans dans l'étude 270-301, 15 des 134 patients (11,2 %) avaient atteint un niveau d'activité du FVIII > 250 UI/dl à une ou plusieurs mesures. Aucun événement thromboembolique n'a été observé au cours des études. Cependant, un risque potentiel de thrombose associé à des niveaux accrus de FVIII dus à la surexpression du transgène entraînant des niveaux d'activité du FVIII supra-physiologiques (> 150%) n'a pas pu être exclu, d'autant que les études excluaient les patients à risque d'événement thromboembolique. Le risque de thromboembolie est donc considéré comme un risque potentiel important dans le PGR.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact supplémentaire de ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) constitue une alternative au traitement conventionnel substitutif par concentrés de facteur VIII et à l'émicizumab (HEMLIBRA) pour la prophylaxie à long terme des saignements chez les patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie A sans antécédents d'inhibiteurs de FVIII. En l'absence de données cliniques comparatives robustes, sa place vis-à-vis de ces alternatives ne peut être précisée.

Pour rappel, et conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP), ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec)¹⁸ :

- est uniquement indiqué chez les patients qui ne sont pas porteurs ou qui n'ont pas d'antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et qui n'ont pas d'anticorps dirigés contre le vecteur du virus AAV5,
- est contre-indiqué chez les patients présentant des infections hépatiques actives, aiguës ou chroniques, non contrôlées ou chez ceux atteints d'une fibrose hépatique importante ou d'une cirrhose connues,
- n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'autres troubles hépatiques, ayant des résultats des tests biologiques hépatiques anormaux ou ayant des antécédents d'affection maligne hépatique,
- n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

Contrairement aux concentrés de FVIII et à l'émicizumab, on dispose à ce jour d'un faible recul d'utilisation pour cette première thérapie génique dans l'hémophile A, avec des données disponibles à 3 ans post-administration pour 134 patients dans l'étude pivot (dont 17 patients avec un suivi à 4 ans) et à 6 ans pour 7 autres patients.

Les données disponibles montrent une diminution de l'efficacité au fil du temps, avec une diminution des taux de FVIII médian et une augmentation des patients ayant recours aux concentrés de FVIII. A 3 ans post-administration, 87,3% des patients inclus dans l'étude pivot n'avaient pas repris de prophylaxie au long cours conventionnelle, mais une grande variabilité interindividuelle de la réponse en termes de taux de FVIII a été observé (entre 0,0 à 217,7 UI/dL à la mesure à 3 ans) et 34,3% des patients qui avaient un niveau d'activité du FVIII médian < 5 IU/dL. **La réponse ou l'échec au traitement restent à ce jour imprévisibles au niveau individuel, les sources de variabilité de la réponse n'ayant pas été identifiées.**

Avant toute prise de décision, la Commission souligne la nécessité pour les patients et les aidants d'avoir accès à une information claire pour comprendre les avantages et les risques de cette thérapie génique, en particulier :

- Qu'aucun facteur prédictif n'a été identifié pour les non-répondeurs ou faibles répondeurs. Les patients qui ne répondent pas au traitement restent exposés aux risques à long terme,

¹⁸ Version publiée le 06/09/2022 sur le site de l'EMA.

- Les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme,
- Les incertitudes sur la tolérance (notamment sur le risque potentiel de cancer lié à l'intégration du vecteur, de thromboembolie, de développement des inhibiteurs du facteur VIII, de transmission horizontale et de la lignée germinale) dans un contexte où le recul maximal de suivi est de 6 ans pour seulement 7 patients,
- Que ce traitement requiert une surveillance régulière, notamment par des tests sanguins, visant à contrôler la réponse au traitement et à évaluer le bilan hépatique,
- Que l'utilisation de ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) requière dans la plupart des cas une administration concomitante de corticostéroïdes (80% des patients dans l'étude pivot) afin de prendre en charge les atteintes hépatiques, qui peuvent s'accompagner d'une diminution de l'activité du facteur VIII, et que le patient sera alors exposé aux événements indésirables de ce traitement en plus de ceux liés à ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec). A noter qu'à ce jour le RCP recommande une posologie initiale élevée, à savoir une dose quotidienne de 60 mg de prednisone pendant au moins 2 semaines.
- Qu'on ignore encore si, ou dans quelles conditions, le traitement par valoctocogène roxaparvovec peut être répété, et dans quelle mesure les anticorps présentant une réaction croisée pourraient interagir avec les capsides des vecteurs d'AAV utilisés dans d'autres thérapies géniques et potentiellement affecter leur efficacité.

Ainsi, considérant les incertitudes en matière d'efficacité et de tolérance, la Commission préconise que la décision de traitement par ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) :

- **soit prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaires, incluant un hépatologue,** au sein des centres de référence et de compétence de l'hémophilie et/ou des troubles hémorragiques,
- **repose sur une décision médicale partagée entre le professionnel de santé et le patient.**

L'administration de ce traitement doit s'accompagner d'une surveillance régulière de l'activité du facteur VIII, visant à contrôler la réponse au traitement, et de l'hépatotoxicité (cf. RCP). **Eu égard au risque potentiel de cancer lié à l'intégration du vecteur, notamment hépatique, la Commission recommande une surveillance hépatique renforcée pour tous les patients traités, avec un dépistage de carcinome hépatocellulaire semestriel prolongé incluant notamment une échographie hépatique.**

Tous les patients traités par ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) devront être inclus dans un registre français et suivis à long terme afin de mieux connaître son profil de tolérance et d'efficacité à long terme (cf. paragraphe 5.6 Demande de données).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'hémophilie A est une maladie génétique hémorragique rare, de transmission récessive liée à l'X et résultant d'un déficit en facteur VIII de la coagulation. Elle se caractérise par des hémorragies (articulaires, musculaires, des organes internes) spontanées, traumatiques ou liées à une intervention chirurgicale, pouvant être à l'origine de complications elles-mêmes à l'origine de handicaps sévères chez les hémophiles sévères (en particulier d'arthropathie douloureuse et invalidante). Cette pathologie est généralement grave, pouvant engager le pronostic vital en l'absence de traitement et être invalidante par l'apparition.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative. Les données disponibles montrent néanmoins une absence de réponse chez certains patients et une diminution de son efficacité au fil du temps (diminution des taux de FVIII associée à une augmentation des patients reprenant une prophylaxie conventionnelle).
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important à court terme (recul maximal de 4 ans pour 17 patients dans l'étude pivot et de 6 ans pour 7 patients dans une étude de recherche de dose).
- ➔ ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) constitue une alternative thérapeutique au traitement prophylactique par concentrés de FVIII (plasmatiques et recombinants) ou par émicizumab (HEMLIBRA).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les concentrés de FVIII (plasmatiques et recombinants) et l'emicizumab (HEMLIBRA),
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré de façon robuste sur la morbi-mortalité,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré de façon robuste sur la qualité de vie,
 - de l'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie compte tenu :
 - de son administration en injection unique qui pourrait permettre de ne plus avoir recours à une prophylaxie conventionnelle par injections répétées (généralement pluri-hebdomadaires pour les concentrés de FVIII et toutes les 2 à 4 semaines pour l'emicizumab) chez les patients répondeurs mais sur une durée qui reste néanmoins encore à déterminer. En comparaison aux concentrés de FVIII administrés par perfusion, cela permettrait également un moindre recours aux soins infirmiers et une réduction des complications potentielles des injections IV telles que les infections ou les échecs de perfusion,
 - qui est à mettre au regard de la nécessité d'une surveillance renforcée en comparaison aux alternatives disponibles incluant une surveillance étroite des paramètres biologiques hépatiques et de l'activité du facteur VIII, ainsi qu'un suivi des risques associés à la corticothérapie qui devrait concerner la grande majorité des patients sur une durée prolongée (médiane de 33 semaines dans l'étude pivot).

ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) 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 ROCTAVIAN 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL (valoctocogene roxaparvovec), solution pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ROCTAVIAN 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL (valoctocogene roxaparvovec), solution pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données cliniques issues de l'étude pivot, non comparative et conduite en ouvert, démontrant l'efficacité de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) à 52 semaines post-administration (analyse principale) en matière d'augmentation des taux de FVIII (critère principal) et de prophylaxie des saignements nécessitant un traitement par FVIII (critère secondaire hiérarchisé), dans une population de 134 adultes atteints d'hémophilie A sévère et sans problème articulaire pour la majorité,
- la qualité non optimale de cette démonstration, eu égard aux réserves méthodologiques devant conduire à considérer ces résultats avec prudence et uniquement à titre descriptif,
- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme, compte tenu du déclin de l'activité du FVIII observé après environ 6 mois avec, à 3 ans post-administration, 34,3 % des patients de l'étude pivot ayant atteint un taux < 5 UI/dL et 12,7 % ayant repris une prophylaxie conventionnelle,
- les incertitudes sur le profil de tolérance du fait d'un recul limité (4 ans pour 17 patients dans l'étude pivot et 6 ans pour 7 patients dans une autre étude), en particulier sur les risques potentiels de thrombose et de malignité, et sur l'impact des atteintes hépatiques fréquentes sur l'expression du transgène du facteur VIII,
- l'absence de données comparatives robustes versus les alternatives actuellement utilisées (concentrés de FVIII et emicizumab),

la Commission considère que ROCTAVIAN 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL (valoctocogene roxaparvovec), solution pour perfusion n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (concentrés de FVIII et emicizumab).

5.5 Population cible

La population cible de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) correspond aux patients adultes atteints d'hémophilie A sévère sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5).

D'après les données du réseau France Coag¹⁹, 2 135 patients atteints d'hémophilie A sévère en France étaient suivis dans le cadre du réseau en date du 13 juillet 2023, dont environ 70% âgés de plus de 18 ans.

¹⁹ FranceCoag. Réseau FranceCoag. [Statistiques Nationales de juillet 2023](#).

Selon le rapport annuel de 2021 de ce réseau²⁰, environ 23% des patients atteints d'hémophilie A sévère suivis en France ont des antécédents d'inhibiteurs du FVIII.

Par ailleurs, il a été estimé que la prévalence des anticorps anti-AVV5 était de 37,2% dans la population française²¹.

Selon le RCP de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec), le médicament est contre-indiqué L'utilisation de valoctocogène roxaparvovec est contre-indiquée chez les patients présentant des infections hépatiques aiguës ou chroniques non contrôlées ou chez ceux atteints d'une fibrose hépatique importante ou d'une cirrhose connues. Aucune étude épidémiologique française permettant d'estimer le pourcentage de patients concernés n'a cependant été retrouvée.

Ainsi, la population cible peut ainsi être estimée à environ 725 patients au maximum.

Néanmoins, le nombre de patients qui recevra ce traitement en pratique sera vraisemblablement plus restreint compte tenu du faible pourcentage de patients qui seraient candidats à cette thérapie génique (de l'ordre de quelques dizaines selon un avis), en raison des contre-indications et mises en garde figurant au RCP, mais aussi de l'existence d'alternatives thérapeutiques disposant d'un recul d'utilisation plus important. Ce nombre pourrait évoluer en fonction des données cliniques, de l'expérience acquise en pratique clinique et de l'évolution de la stratégie thérapeutique.

5.6 Demande de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) la Commission souhaite être destinataire :

- Être destinataire des données demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle (cf. paragraphe 3.5 programme d'études) :
 - les résultats finaux à 5 ans de l'étude pivot 270-301 et de l'étude 270-303,
 - les données issues du registre européen des patients traités par ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) prévu au Plan de Gestion des Risques (PGR).
- La mise en place d'un recueil de données descriptives chez les patients français atteints d'hémophilie A traités par ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec). L'objectif de cette étude sera de décrire :
 - les caractéristiques des patients traités (incluant l'âge et le taux de FVIII à l'instauration du traitement) et leurs antécédents de traitement (dont le profil hémorragique et les modalités de traitement avant administration),
 - l'évolution clinique des patients (incluant les taux de saignements, le taux de FVIII, le recours aux concentrés de FVIII, l'éventuelle reprise d'une prophylaxie par FVIII ou emicizumab, les traitements concomitants dont le recours aux immunosuppresseurs/corticoïdes et selon quelles modalités),
 - le profil de tolérance (en particulier l'évaluation de la tolérance hépatique, les événements thrombotiques, les cancers et l'apparition d'inhibiteurs anti-FVIII),
 - la qualité de vie des patients.

²⁰ COHORTE FRANÇAISE DES PATIENTS VIVANT AVEC UNE MALADIE HEMORRAGIQUE CONSTITUTIONNELLE. Dispositif FranceCoag. Données descriptives au 31 décembre 2021. Version tous publics. Juin 2022 (extraction du 11 mai 2022).

²¹ Klamroth, R. et al. Global Seroprevalence of Pre-existing Immunity Against AAV5 and Other AAV Serotypes in People with Hemophilia A. Hum. Gene Ther. 33, 432–441 (2022).

La Commission recommande que le recueil de données descriptives françaises soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence de l'hémophilie, et recommande le recours aux données collectées dans le cadre du réseau FranceCoag.

La Commission réévaluera le médicament dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis à la lumière des données disponibles issues des études cliniques en cours, du registre européen prévu au PGR, des données descriptives recueillies chez les patients français et de toutes nouvelles données d'utilisation, d'efficacité et de tolérance disponibles.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres recommandations

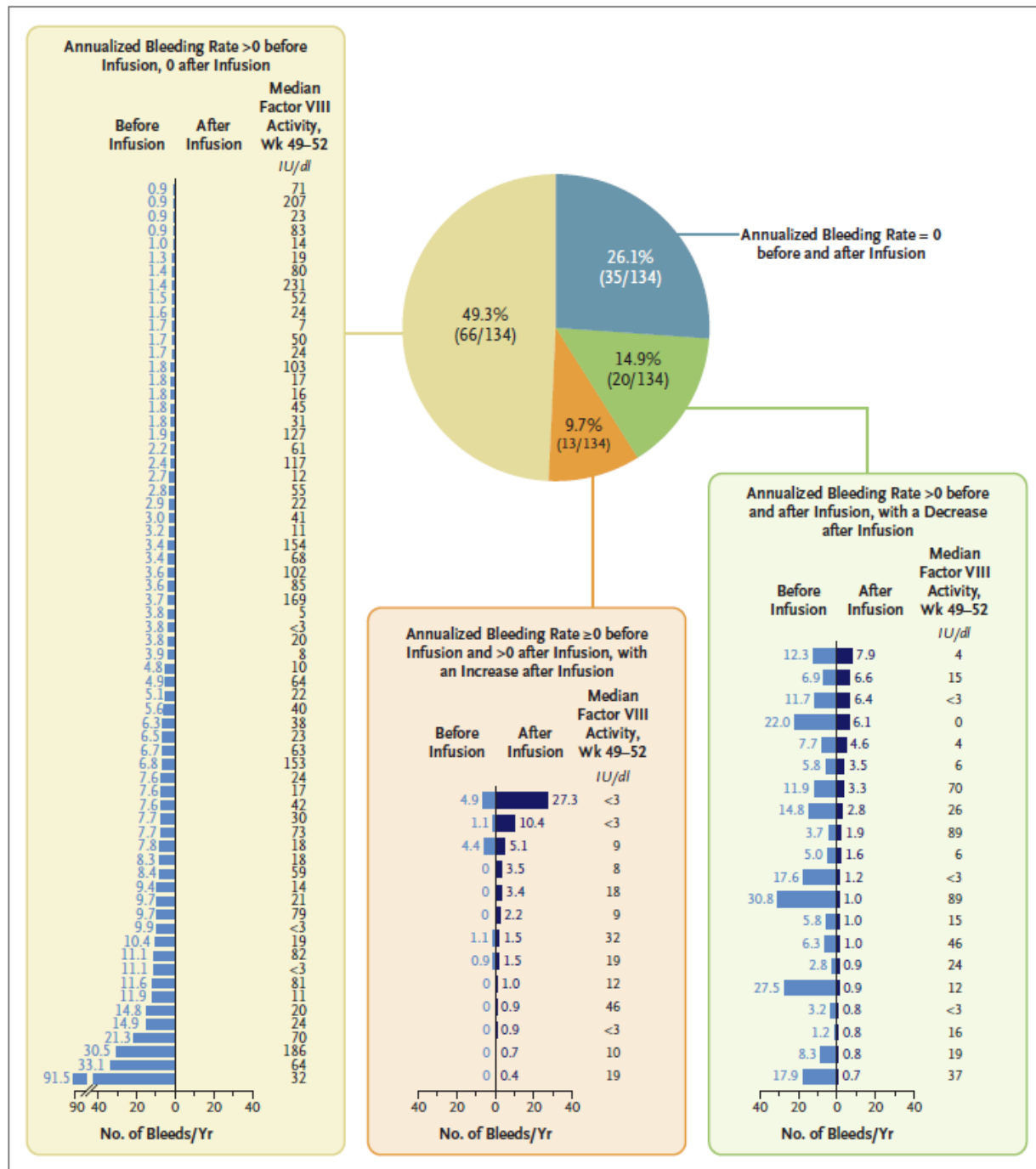
Considérant les incertitudes en matière d'efficacité et de tolérance, la Commission préconise que la décision de traitement par ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) :

- **soit prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaires, incluant un hépatologue,** au sein des centres de référence et de compétence de l'hémophilie et/ou des troubles hémorragiques,
- **repose sur une décision médicale partagée entre le professionnel de santé et le patient.** La Commission souligne la nécessité pour les patients et les aidants d'avoir accès à une information claire pour comprendre les avantages et les risques de cette thérapie génique.

Eu égard au risque potentiel de cancer lié à l'intégration du vecteur, notamment hépatique, la Commission recommande une surveillance hépatique renforcée pour tous les patients traités, avec un dépistage de carcinome hépatocellulaire semestriel prolongé incluant notamment une échographie hépatique.

6. Annexe

Figure 3 : Etude 270-301 : taux annualisé de saignements traités avant et après la perfusion (données individuelles - population en intention de traiter)



Source : Ozelo, Margareth C., Johnny Mahlangu, K. John Pasi, Adam Giermasz, Andrew D. Leavitt, Michael Laffan, Emily Symington, et al. « Valoctocogene Roxaparovec Gene Therapy for Hemophilia A ». New England Journal of Medicine 386, n° 11 (17 mars 2022): 1013-25.