

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Vonicog alfa

VEYVONDI 650 et 1 300 UI,
poudre et solvant pour solution injectable
Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 16 juillet 2025

- Maladie de Willebrand
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM : « Pour la prévention et le traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué. VEYVONDI ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A ».

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans la prophylaxie à long terme chez les patients adultes atteints de la maladie de von Willebrand, VEYVONDI (vonicog alfa), seul concentré de facteur Willebrand (FVW) pur recombinant disponible en France, représente un traitement de seconde intention lorsque la desmopressine est inefficace ou contre-indiquée, au même titre que les autres concentrés de FVW.</p> <p>Il s'agit d'une alternative thérapeutique au seul concentré de FVW pur plasmatique (WILFACTIN), ainsi qu'aux associations de FVW et FVIII plasmatiques disponibles (VONCENTO et EQWILATE). Les données cliniques disponibles ne permettent pas de placer VEYVONDI (vonicog alfa) par rapport à ces alternatives dans la stratégie thérapeutique. Le choix entre l'administration d'un FVW seul et d'un FVW associé à un FVIII dépendra du contexte clinique.</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT dans l'extension d'indication faisant l'objet de l'évaluation (prophylaxie à long terme des saignements).</p> <p><i>Par ailleurs la Commission maintient ses conclusions de l'avis du 12 décembre 2018 dans les autres indications de l'AMM (SMR IMPORTANT).</i></p>
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans l'extension d'indication faisant l'objet de l'évaluation (prophylaxie à long terme des saignements).</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données cliniques issues de l'étude pivotale de phase III 071301 suggérant l'efficacité d'une prophylaxie au long cours par VEYVONDI (vonicog) chez des patients adultes atteints d'une forme sévère de la maladie de von

Willebrand, avec des taux annualisés moyens de saignements traités faibles sous traitement,

- de la qualité non optimale de cette démonstration source d’incertitudes sur l’effet observé, eu égard aux faiblesses méthodologiques de l’étude en particulier le caractère ouvert et non randomisé, la nature descriptive des résultats, les faibles effectifs évalués, et les nombreuses sorties prématurées et déviations majeures au protocole rapportées,
- de l’absence de comparaisons robustes aux alternatives thérapeutiques disponibles,
- du profil de tolérance jugé acceptable et cohérent avec celui établi dans les autres indications déjà remboursables,


la Commission considère que VEYVONDI (vonicog alfa), poudre et solvant pour solution injectable, n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la prophylaxie à long terme qui comprend les comparateurs pertinents (spécialités contenant du FVW plasmatique seul ou associé à du FVIII – cf. paragraphe 2.2).

Par ailleurs la Commission maintient ses conclusions de l’avis du 12 décembre 2018 dans les autres indications de l’AMM (ASMR V dans la stratégie thérapeutique).

Population cible	La population cible est estimée à 110 patients dans l’extension d’indication faisant l’objet de l’évaluation (prophylaxie à long terme des saignements).
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	14
3.2.1 Etude 071301 ¹⁹	14
3.2.2 Etude SHP677 – 304 : étude de suivi de l'étude 071301	20
3.3 Profil de tolérance	21
3.4 Synthèse des données d'utilisation	22
3.5 Modification du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	22
4. Discussion	23
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	26
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.5 Population cible	28
5.6 Demande de données	28
5.7 Autres recommandations de la Commission	28

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Juillet 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Prévention des hémorragies chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.
Précisions	<p>Le laboratoire demande l'inscription de VEYVONDI (vonicog alfa) dans l'extension d'indication « Prévention des hémorragies chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué ».</p> <p>L'AMM initiale a été octroyée en 2018 dans la prévention des saignements d'origine chirurgicale et dans le traitement des saignements/hémorragies lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué. En date du 12 décembre 2018, la Commission a octroyé à VEYVONDI (vonicog alfa) un SMR important et une ASMR V dans ces indications.</p> <p>Suite à l'extension d'AMM dans la prophylaxie à long terme en 2023, le libellé d'indication initial a été modifié afin d'intégrer cette nouvelle indication. Le nouveau libellé est désormais « <i>Pour la prévention et le traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué</i> ». Ainsi, bien que ce nouveau libellé ne mentionne pas explicitement « prophylaxie à long terme », cette indication est intégrée au nouveau libellé sous les termes « prévention des hémorragies » comme précisé dans l'EPAR relatif à cette extension d'AMM, et un paragraphe spécifique à la prophylaxie à long terme été ajouté à la rubrique posologie du nouveau RCP.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Vonicog alfa (B02BD10)</p> <p>VEYVONDI 650 UI, poudre et solvant pour solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon(s) en verre de 650 UI - 1 flacon(s) de 5 ml avec dispositif(s) de reconstitution (CIP : 34009 550 574 3 7) <p>VEYVONDI 1 300 UI, poudre et solvant pour solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon(s) en verre de 1300 UI - 1 flacon(s) de 10 ml avec dispositif(s) de reconstitution (CIP : 34009 550 574 4 4)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	TAKEDA FRANCE SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 31/08/2018 dans l'indication « VEYVONDI est indiqué chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de von Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou n'est pas indiqué pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale, – la prévention des saignements d'origine chirurgicale. <p>VEYVONDI ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A. »</p> <p>Date de l'extension d'indication dans la prophylaxie à long terme des saignements : 15/11/2023. Cette extension a conduit à une modification du libellé d'indication qui est désormais :</p>

	« Pour la prévention et le traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué. VEYVONDI ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A ».
Conditions et statuts	<ul style="list-style-type: none"> – Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) – Statut particulier <ul style="list-style-type: none"> • ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 24/08/2018 et arrêtée le 07/01/2019 dans le cadre des ruptures d'approvisionnement de WILFACTIN (FVW), uniquement pour le traitement à la demande des hémorragies (contexte chirurgical et prophylaxie non concernés) : <i>« Adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de von Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué pour le traitement des hémorragies. VONVENDI ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A ni dans la prévention et le traitement des saignements d'origine chirurgicale ».</i>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« [...] L'hémostase ne peut pas être garantie tant que l'activité du facteur VIII coagulant (FVIII:C) n'a pas atteint au moins 0,4 UI/ml (≥ 40 % de l'activité normale). En fonction des taux initiaux de FVIII:C des patients, une seule perfusion de FVWr conduira, dans la majorité des cas, à une augmentation de plus de 40 % de l'activité du FVIII:C endogène dans les 6 heures qui suivent la perfusion, avec un maintien de ce taux jusqu'à 72 heures après celle-ci. La posologie et la durée du traitement dépendent de l'état clinique du patient, du type et de la sévérité du saignement et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C. Si le taux plasmatique initial de FVIII:C du patient est < 40 % ou n'est pas connu et chaque fois que l'hémostase doit être corrigée rapidement, comme dans le traitement d'une hémorragie aiguë, d'un traumatisme sévère ou en cas d'une intervention chirurgicale en urgence, il est nécessaire d'administrer un facteur VIII recombinant avec la première perfusion de VEYVONDI, afin d'obtenir un taux plasmatique hémostatique de FVIII:C.</p> <p>Toutefois, s'il n'est pas nécessaire de parvenir à une augmentation immédiate du taux de FVIII:C ou si le taux de base est suffisant pour assurer l'hémostase, le médecin peut décider de ne pas coadministrer de FVIIIr au moment de la première perfusion de VEYVONDI.</p> <p>[...]</p> <p>Traitement prophylactique</p> <p>Pour l'initiation d'une prophylaxie à long terme contre les saignements chez les patients atteints de la MvW, des doses de 40 à 60 UI/kg de VEYVONDI administrées deux fois par semaine doivent être envisagées. Selon l'état du patient et la réponse clinique, y compris les saignements soudains, des doses plus élevées (ne dépassant pas 80 UI/kg) et/ou une augmentation de la fréquence de la dose (jusqu'à trois fois par semaine) peuvent être nécessaires ».</p> <p>Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antihémorragique (facteur de coagulation sanguine : facteur von Willebrand).
Mécanisme d'action	<p>VEYVONDI (vonicog alfa) est un facteur von Willebrand recombinant (FVWr) humain.</p> <p>Selon le RCP, le vonicog alfa :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – Agit de la même manière que le facteur von Willebrand endogène. – Contient des multimères ultralarges en plus de tous les multimères présents dans le plasma, car il n'est pas protéolysé par l'ADAMTS13 pendant le processus de production.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Prise en charge en Europe <p>VEYVONDI est pris en charge dans cette indication en Allemagne et aux Pays-Bas. Il n'a notamment pas été déposé de demande de prise en charge au Royaume-Uni, en Belgique, en Espagne et en Italie.</p> <ul style="list-style-type: none"> – AMM aux Etats-Unis <p>La FDA a octroyé le 28/01/2022 une AMM pour VONVENDI (nom commercial de VEYVONDI aux Etats-Unis) dans une indication qui inclut la prophylaxie au long cours mais restreinte aux patients ayant une MvW de type 3 : « <i>Indicated for on-demand treatment, control of bleeding episodes ; perioperative management of bleeding ; and routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes in patients with severe Type 3 von Willebrand disease receiving on-demand therapy</i> ». Son évaluation s'est fondée sur l'analyse finale de l'étude 071301 et sur une analyse intermédiaire avec une extraction des données en juin 2020 de l'étude de suivi (SHP677-304).</p>
Autres indications de l'AMM	<p>VEYVONDI (vonicoα) est également indiqué chez les patients adultes atteints de la MvW dans le traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale ainsi que dans la prévention des saignements d'origine chirurgicale, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou n'est pas indiqué.</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>La Commission de la transparence (CT) a déjà évalué VEYVONDI (vonicoα) dans l'indication suivante : « Patients adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de von Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou n'est pas indiqué pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale, – la prévention des saignements d'origine chirurgicale ». <p>La CT lui a octroyé un SMR important et un ASMR V dans la stratégie thérapeutique dans ces indications (avis du 12/12/2018¹).</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 9 juillet 2025. • Date d'adoption : 16 juillet 2025. – Contributions de parties prenantes : non. – Expertise externe : non.

¹ [Avis de la Commission de la transparence du 12/12/2018 relatif à la demande d'inscription de VEYVONDI \(vonico \$\alpha\$ \)](#).

2. Environnement médical^{2,3}

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La maladie de von Willebrand (MvW) est une maladie hémorragique de transmission génétique liée à un déficit constitutionnel quantitatif et/ou qualitatif en facteur Willebrand (FVW), entraînant un trouble de l'hémostase primaire et secondaire de la coagulation.

Le facteur Willebrand est un acteur essentiel de l'hémostase primaire en interagissant avec les plaquettes et le vaisseau lésé mais aussi un acteur essentiel de la coagulation (transport et protection du facteur VIII (FVIII)).

L'expression clinique et biologique de la MvW est variable selon les formes.

Le diagnostic de la MvW est complexe et repose sur la confrontation d'éléments cliniques et biologiques. La caractérisation du type de MvW, primordiale pour adapter la prise en charge thérapeutique, est possible grâce à une combinaison appropriée de tests biologiques.

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

Cette affection se caractérise par une grande hétérogénéité à la fois dans sa présentation clinique, biologique et moléculaire.

La sévérité des signes hémorragiques dépend du type de la maladie. La classification reconnaît 6 types différents, dont 3 grands types :

- Le type 1, lié à un déficit quantitatif partiel. Ce déficit quantitatif peut être lié à une sécrétion anormale ou à une clairance accélérée du FVW. Les patients sont pour la plupart asymptomatiques ou présentent des saignements mineurs comme des ecchymoses, un saignement des gencives, une épistaxis ou un saignement prolongé après une coupure. Ils peuvent présenter des hémorragies graves lorsqu'ils s'exposent à un risque hémorragique comme une chirurgie ou un traumatisme ;
- Le type 2, lié à un déficit qualitatif (altération de sa structure), subdivisé en quatre principaux variants moléculaires : 2A, 2B, 2M et 2N. Il est caractérisé par des hémorragies spontanées ou provoquées par un traumatisme de la peau (saignement prolongé après coupure, ecchymoses) ou des muqueuses (épistaxis, gingivite, ménorragie et hémorragies de la délivrance, hémorragies digestives). Certaines formes de MvW de type 2B peuvent également être associées à une thrombopénie et/ou à une thrombopathie susceptibles d'aggraver le syndrome hémorragique ;
- Le type 3, forme la plus sévère mais rare, se caractérise par un déficit complet en facteur Willebrand et par conséquent, un déficit profond en FVIII. Cette forme comporte des problématiques spécifiques :
 - une fréquence élevée d'hémarthroses et/ou d'hématomes profonds liée à l'importance du déficit en FVIII (taux de FVIII habituellement de 1 à 5 %). Les hémarthroses apparaissent dès l'enfance et leur répétition au sein d'une même articulation expose au développement précoce d'une arthropathie sévère poly-articulaire semblable à celle observée dans les formes sévères d'hémophilie,
 - une sévérité particulière de l'ensemble des manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses,

² Protocole National de Diagnostic et de Soins. Maladie de Willebrand – Argumentaire. Centre de Référence de la Maladie de Willebrand. Février 2021.

³ Protocole National de Diagnostic et de Soins. Maladie de Willebrand type 3 – Argumentaire. Centre de Référence de la Maladie de Willebrand. Novembre 2021.

- le risque d'allo-immunisation anti-FVW suite à un traitement substitutif par FVW. Cette allo-immunisation survient dans 5 à 10 % des cas, rend le traitement substitutif inefficace et peut s'accompagner de manifestations anaphylactiques sévères.

L'expression clinique dans les MvW de types 1 et 2 est beaucoup plus hétérogène que celle de type 3. Il n'existe en effet pas toujours de corrélation entre l'intensité du déficit biologique en FVW et/ ou en FVIII (du moins exploré par les tests de routine) et le risque d'hémorragies cutanéomuqueuses.

Une évaluation systématique de la sévérité du syndrome hémorragique peut se faire au moyen de questionnaires standardisés permettant d'établir un score clinique hémorragique. De tels questionnaires ont été développés et validés pour la MvW (scores hémorragiques de Tosetto⁴ et ISTH-BAT⁵).

Épidémiologie

La MvW est une maladie rare (numéro ORPHA 903) et représente la maladie génétique hémorragique la plus fréquente. La prévalence dans la population générale est estimée, en fonction des études, entre 0,6 et 1,3 % (toutes formes confondues), mais la prévalence de la MvW symptomatique nécessitant un traitement spécifique est d'environ 1/10 000^{2,6,7}. La maladie de von Willebrand de type 3, forme la plus sévère (autosomale récessive), est beaucoup plus rare (1/1 000 000)³. En France, 3 505 patients atteints d'une MvW étaient suivis dans le réseau FranceCoag⁸ en novembre 2023⁹. De par sa transmission autosomique, la MvW touche de manière égale les hommes et les femmes ; cependant elle est plus fréquemment diagnostiquée chez la femme du fait des manifestations de la maladie lors des règles ou de la grossesse.

2.2 Prise en charge actuelle

La détermination exacte du type de MvW (1, 2 ou 3) est nécessaire à une prise en charge thérapeutique optimale du patient, à l'enquête familiale et au conseil génétique.

Selon le type de déficit en FVW et d'évènements cliniques, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MvW est extrêmement variable allant de l'abstention thérapeutique à la mise en œuvre de traitements complexes. Selon l'appréciation de la gravité de la symptomatologie hémorragique, il conviendra de définir le type de stratégie thérapeutique à mettre en place :

- Utilisation préférentielle des moyens d'hémostase locale ou adjuvants ;
- Traitement des manifestations hémorragiques spontanées dépassant le cadre des moyens d'hémostase locale par la desmopressine ou le traitement substitutif ;
- Prévention du risque hémorragique en cas de procédure invasive par les moyens appropriés (desmopressine, traitement substitutif) ;

⁴ Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost JTH*. 2006 Apr;4(4):766–73.

⁵ Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders: ISTH/SSC bleeding assessment tool. *J Thromb Haemost*. 2010 Sep;8(9):2063–5.

International Society of Thrombosis and Hemostasis, Bleeding Assessment Tool. Comporte 12 items évaluant la symptomatologie hémorragique du patient. Le score hémorragique est pathologique chez l'adulte au-delà d'un score à 3 chez l'homme et 5 chez la femme. Chez l'enfant le score est pathologique au-delà de 2.

⁶ [Orphanet: Maladie de von Willebrand](#)

⁷ [Maladie de Willebrand - FranceCoag](#)

⁸ Le Réseau FranceCoag est un dispositif national reposant sur un suivi de cohorte de patients porteurs d'un déficit héréditaire en protéines coagulantes (DHPC), mis en place par les pouvoirs publics et initialement coordonné par l'Institut de veille sanitaire (InVS) à partir de janvier 2004. Sa coordination relève depuis 19 janvier 2017 de l'AP-HM (Assistance publique - Hôpitaux de Marseille).

⁹ Données non publiées à ce jour fournies par le laboratoire.

- Prévention des manifestations hémorragiques récurrentes et sévères de type épistaxis, hémorragies digestives, hémarthroses... par un traitement substitutif régulier (prophylaxie).

Dans tous les cas l'adjonction de médicaments adjuvants (antifibrinolytiques type acide tranexamique, hémostatiques d'appoint, pommade cicatrisante, mèches résorbables à base de cellulose oxydée, pommade contenant de l'arnica, traitement des carences en fer (oral ou IV), et d'autres traitements par voie générale pour la prise en charge des ménorragies et des hémorragies digestives) doit être discutée en fonction de la situation clinique.

Traitements spécifiques

Les traitements spécifiques visent à corriger le déficit en FVW et/ou le déficit en FVIII. Lorsqu'il est décidé de mettre en œuvre un traitement spécifique, il existe deux possibilités thérapeutiques :

- la desmopressine ou DDAVP, basée sur la libération des stocks de FVW endogène,
- le traitement substitutif par FVW¹⁰, associé ou non à du FVIII.

Ils sont prescrits en collaboration avec le médecin prenant en charge le patient (anesthésiste-réanimateur ou autre) sous contrôle du médecin du CRC-MHR (centre de ressources et de compétences des maladies hémorragiques rares). Ils sont administrés en milieu hospitalier dans la majorité des cas, surtout pour les premières injections, par voie intraveineuse, hormis la desmopressine intra nasale qui peut être utilisée à domicile, sous réserve de respecter scrupuleusement les consignes thérapeutiques établies par le médecin du CRC-MHR et la restriction hydrique indispensable. Les traitements substitutifs par facteur Willebrand peuvent être poursuivis à domicile par exemple en post opératoire tardif, ou pour le traitement de certaines manifestations hémorragiques lorsque l'état clinique du patient ne justifie pas son hospitalisation.

Les thérapeutiques susceptibles d'être utilisées chez le patient atteint de MvW de type 3 qui a développé un allo anticorps anti-FVW (FVIII recombinant, FVII activé recombinant) sont actuellement considérées par l'ANSM et la HAS comme des situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Les indications sont à discuter au cas par cas en recueillant dans la mesure du possible l'avis du centre de référence.

– **Desmopressine**

Il est préférable de ne pas utiliser la desmopressine avant l'âge de 2 ans en raison de son efficacité incertaine et de la difficulté de réaliser la restriction hydrique dans cette population. Des cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés lors de l'utilisation de desmopressine chez des patients atteints d'hémophilie A mineure, et une grande prudence s'impose donc en cas de facteurs de risque (FDR) cardiovasculaires, et chez les sujets âgés. De plus, son usage n'est pas recommandé pour encadrer les procédures invasives cérébrales, oculaires et coronaires. Elle ne traverse pas la barrière foeto-placentaire et peut théoriquement être utilisée chez la femme enceinte mais les expériences rapportées demeurent limitées et l'indication chez la femme enceinte ne figure pas dans le RCP.

– **Traitements exerçant une action sur les taux de FVIII:C et de FVW : les concentrés en FVW**

Quatre spécialités à base de FVW sont disponibles en France, avec des caractéristiques différentes portant en particulier sur leur teneur en FVIII¹¹. Cela permet de les classer en 3 groupes :

¹⁰ L'administration de FVW vise à corriger les anomalies de l'hémostase, à deux niveaux : le FVW intervient en tant que médiateur de l'adhésion plaquettaire au niveau des lésions vasculaires et joue un rôle dans l'agrégation plaquettaire, et il a un rôle protecteur vis-à-vis du FVIII en s'y liant et en retardant ainsi sa dégradation.

¹¹ Après une injection de concentré en FVW, le FVIII endogène est stabilisé par le FVW injecté. Pour les concentrés contenant du FVIII, la courbe de décroissance du FVIII intègre à la fois le FVIII endogène stabilisé par le FVW et le FVIII exogène injecté en même temps que le FVW. Après injection d'un FVW sans FVIII, l'augmentation du FVIII est uniquement liée à la stabilisation du FVIII endogène.

- « Dépourvu de FVIII » (traces) : concentré d'origine plasmatique WILFACTIN et concentré d'origine recombinante VEYVONDI (vonico α),
- « Concentration intermédiaire de FVIII » : concentré d'origine plasmatique VONCENTO, avec un ratio FVIII/FVW de 1:2,4,
- « Concentration élevée de FVIII » : concentré d'origine plasmatique EQWILATE, avec un ratio FVIII/FVW de 1:1.

Les propositions du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), qui s'accordent avec les recommandations internationales, tiennent compte des risques hémorragique et thrombotique, des situations et des patients traités. **Elles privilégient, au moins dans certaines circonstances, l'usage des concentrés en FVW permettant de limiter une élévation non souhaitée de FVIII. Néanmoins, il n'est pas nécessaire de rechercher des facteurs de risque thrombotiques biologiques (déficit en AT, PC, PS, mutation G20210A du gène du FII ou mutation Leiden du gène du FV, marqueurs du SAPL) de façon systématique dans cette évaluation individuelle du risque thrombotique du patient. L'efficacité hémostatique des différents concentrés est équivalente. L'expérience relative à l'utilisation du FVW recombinant chez les patients à haut risque thrombotique en raison d'un historique médical d'événement thromboembolique est faible puisqu'ils n'ont pas été inclus dans les études ayant conduit à l'octroi de l'AMM.**

Les multimères de haut poids moléculaire de facteur Willebrand (HMW) sont présents dans l'ensemble des concentrés disponibles en France mais en quantité et en qualité variables. Les concentrés d'origine plasmatique ne contiennent pas de multimères de très haut poids moléculaire (ultra larges) présents dans le FVW recombinant. Le contenu en ADAMTS13, protéase clivant le FVW, est un déterminant majeur de la structure des multimères. L'ADAMTS13 est absente dans le FVW recombinant VEYVONDI qui contient donc des multimères de très haut poids moléculaire (clivés après exposition à l'ADAMTS13 plasmatique) pouvant contribuer à une efficacité supplémentaire, mais aussi peut-être à un risque thrombotique plus élevé sans qu'aucune donnée ne conforte pour l'instant ni l'une ni l'autre de ces hypothèses. WILFACTIN et EQWILATE contiennent très peu d'ADAMTS13, alors que la concentration de cette protéase est d'environ 0.9 IU/ml dans VONCENTO. La structure en triplet des multimères caractéristique du FVW plasmatique normal (reflet de la protéolyse par ADAMTS13) est identifiée dans les spécialités WILFACTIN et EQWILATE. Par contre pour HAEMATE P et VONCENTO, un excès de bandes à migration rapide (de faible poids moléculaire) témoignant d'une activité ADAMTS13 supérieure est retrouvée au sein de chaque triplet.

– **Risque thrombotique lié au FVIII**

Au cours d'une intervention chirurgicale, mais aussi dans d'autres situations cliniques nécessitant des injections répétées, le FVIII exogène perfusé s'ajoute au FVIII endogène stabilisé, pouvant entraîner ainsi l'accumulation de FVIII avec des taux élevés. Les concentrations élevées chroniques de FVIII:C augmentent le risque de thrombose veineuse. En revanche le risque associé à des concentrations élevées mais transitoires n'est pas documenté. Toutefois, lorsque le FVIII:C a pu être mesuré en cas d'événement thrombotique chez des patients traités par FVW/FVIII, il était élevé¹².

Cette évaluation du risque thrombotique est surtout importante lors de situations chirurgicales, plus rarement lors de la prise en charge d'accidents hémorragiques sévères, à moins qu'elles ne nécessitent des injections répétées. C'est la raison pour laquelle l'ensemble des recommandations internationales s'accordent sur la nécessité de surveiller les concentrations de FVIII:C lors d'injections répétées

¹² Selon le PNDS 2023, des taux élevés de FVIII:C > 150 UI/dL ont été décrits chez 25 % des patients présentant une thrombose veineuse, et chez 11 % des sujets dans la population générale. Dans le cadre chirurgical, les données de l'étude MEGA ont montré une multiplication du risque relatif de thrombose veineuse par 3 pour des taux de FVIII compris entre 109 et 138 UI/dL, et par 5 pour des taux de FVIII compris entre 139 et 173 UI/dL. Le risque accru de thrombose peut être contrôlé par une surveillance biologique des taux de FVIII:C afin d'éviter des valeurs supérieures à 150 UI/dL, tout en maintenant des taux plasmatiques assurant une hémostase efficace.

de FVW (FVW ou FVW/FVIII). Ce risque est d'ailleurs mentionné dans les Résumés des Caractéristiques du Produit de chacun des concentrés.

Selon le PNDS, les données d'efficacité des différents concentrés de FVW, dans le traitement à la demande des hémorragies, lors de la prévention des saignements en chirurgie et en prophylaxie au long cours (lorsque les données sont disponibles) sont équivalentes et ne permettent pas de prioriser l'utilisation d'un type de concentré par rapport à un autre.

Prophylaxie au long cours

La prophylaxie au long cours est définie comme l'administration de FVW à domicile, par une IDE ou en autotraitement, à raison d'au moins 1 injection par semaine durant au moins 45 semaines par an, ou ponctuellement pendant les règles. Son objectif est de réduire la survenue d'accidents hémorragiques et de leurs complications, par l'administration régulière du facteur déficitaire.

Selon le PNDS, si son bénéfice est bien établi chez l'hémophile, son indication est beaucoup moins fréquente chez les patients atteints de MvW et relève du médecin du CRC-MHR.

L'efficacité, la tolérance et le bénéfice de la prophylaxie doivent être régulièrement évalués par le médecin du CRC-MHR, au minimum tous les 6 mois. Un suivi rapproché de l'hélogramme en ville pourra être mis en place à l'instauration de la prophylaxie en collaboration avec le médecin traitant.

La prophylaxie est utilisée chez les patients présentant une forme sévère de MvW, le plus souvent de type 3 ou de type 2, en cas d'épisodes hémorragiques particulièrement fréquents et sévères. En France, on considère que la prophylaxie est indiquée chez l'enfant atteint de MvW de type 3 dès lors qu'il apparaît une ou plusieurs hémarthroses, du fait du risque d'arthropathie, et pour tous les autres selon les critères définis en 2015 par le VWD Prophylaxis Network (VWD PN)¹³.

Les schémas thérapeutiques proposés sont basés sur des injections de 30-50 UI/kg 1 à 3 fois par semaine, en augmentant la fréquence des injections intraveineuses par paliers s'il survient un nouvel épisode hémorragique. En cas de difficultés de voie d'abord veineux, la pose d'une chambre implantable peut s'avérer nécessaire. Le traitement par prophylaxie au long cours permet de diminuer la fréquence des saignements d'une façon globalement comparable à celle de la prophylaxie dans l'hémophilie. La prophylaxie à long terme paraît moins efficace dans la prévention des épisodes d'hémorragies digestives.

En France, les concentrés autorisés et déjà pris en charge pour la prophylaxie des saignements en dehors d'un contexte chirurgical sont :

- VONCENTO (FVW + FVIII, rapport de 1:2,4), autorisé et remboursé quel que soit l'âge¹⁴ ;
- EQWILATE (FVW + FVIII, rapport de 1:1), autorisé et remboursé à partir de l'âge de 6 ans¹⁵ ;
- WILFACTIN (FVW pur), autorisé quel que soit l'âge mais remboursé uniquement chez les patients à partir de 6 ans (évaluation de la demande d'inscription par la CT en cours chez les enfants de moins de 6 ans)¹⁶.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents de VEYVONDI (vonicog alfa) sont représentés par les autres traitements substitutifs à base de concentrés de facteur Willebrand, purs ou associés au facteur

¹³ Cf. l'argumentaire scientifique du PNDS 2023 pour le détail de ces critères.

¹⁴ [VONCENTO INS COLL CT13234 Avis2 POST Audition](#) ; [VONCENTO PIC EI Avis2 CT15030](#)

¹⁵ [Haute Autorité de Santé - EQWILATE \(facteur Willebrand de coagulation humain/ facteur VIII de coagulation ...\)](#)

¹⁶ [WILFACTIN QDINS avis1 CT13847](#)

VIII, indiqués chez les adultes dans le traitement prophylactique à long terme de la maladie de von Willebrand lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué. Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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
Concentré plasmatique de facteur Willebrand pur				
WILFACTIN (facteur Willebrand humain) LFB Biomédica- ments	Patients ≥ 6 ans : WILFACTIN est indiqué dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans la maladie de Willebrand (MW) quand le traitement seul par la desmopressine (DDAVP) est inefficace ou contre-indiqué.	14/01/2004 (inscription)	Important (ISP moyen)	ASMR V par rapport au FACTEUR WILLEBRAND LFB.
Concentrés plasmatiques de facteur Willebrand associés au facteur VIII				
VONCENTO (facteur VIII de coagulation humain + facteur Willebrand) CSL Behring	Quel que soit l'âge : Prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.	08/06/2016 (extension d'indication)	Important (pas d'ISP)	ASMR V par rapport à WILSTART / WILFACTIN
EQWILATE (facteur Willebrand humain + facteur VIII de coagulation humain) Octapharma France	La sécurité et l'efficacité d'EQWILATE chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies. Prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques ou des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué	11/07/2018 (inscription)	Important (pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

A noter que WILFACTIN, seul concentré de FVW ne contenant pas de FVIII et dérivé du plasma, est actuellement en forte tensions d'approvisionnement en France^{17,18} (son usage doit être réservé aux patients en prophylaxie long terme).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles (concentrés de FVW, associés ou non à du FVIII, dérivés du plasma). Néanmoins, il existe actuellement un besoin médical insuffisamment couvert en FVW qui nécessite de disposer d'alternatives plus efficaces tout en étant bien tolérées, qui améliorent le parcours de soins et la qualité de vie, et contribuant à sécuriser l'approvisionnement en FVW dans un contexte de tensions et de ruptures d'approvisionnement récurrentes en produits dérivés du sang.

¹⁷ <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/wilfactin-100-ui-ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-facteur-willebrand-de-coagulation-humain>

¹⁸ [Actualité - Recommandations dans l'utilisation d'alternatives à certains médicaments dérivés du sang du LFB - ANSM](#)

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de VEYVONDI (vonico g alfa) dans la nouvelle indication AMM « prévention des hémorragies chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand (MvW) lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué », qui fait référence à la prophylaxie à long terme, repose essentiellement sur :

- **Une étude de phase III descriptive (étude 071301, NCT02973087)¹⁹, non randomisée, ouverte, comparative versus contrôle historique**, multicentrique, ayant inclus 23 patients adultes atteints de la MvW sévère précédemment traités par un concentré de FvW plasmatique à la demande ou en prophylaxie long terme, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie à long terme par vonico g alfa sur une durée de 12 à 15 mois et de la comparer à la prise en charge antérieure ;
- **Une étude de suivi de phase IIIb (étude SHP677-304) incluant les patients issus de l'étude pivot 071301 et de l'étude pédiatrique 071102, non contrôlée, ouverte**, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du vonico g alfa. Les résultats présentés sont ceux d'une analyse intermédiaire portant sur les 12 premiers mois de suivi supplémentaires des patients adultes issus de l'étude pivot 071301 (date d'extraction au 30 juin 2022).

Le laboratoire a également présenté les données suivantes :

- Trois études de cas identifiées dans la littérature^{20,21,22} rapportant de façon descriptive l'efficacité d'une prophylaxie à long terme par vonico g alfa chez 3 patients atteints du type 2A de la MvW. Celles-ci ne seront pas décrites en raison de leur faible niveau de preuve, dans un contexte où l'on dispose d'une étude clinique de phase III dans l'indication revendiquée.
- Les résultats d'une étude observationnelle rétrospective descriptive (étude FORvWARD) réalisée à partir du SNDS²³, dont l'objectif était de décrire l'utilisation des traitements dont VEYVONDI (vonico g alfa) et des ressources de soins dans la MvW en France entre janvier 2017 et décembre 2021. Compte tenu de l'objectif principal de cette étude, qui n'était pas l'évaluation de l'efficacité et du profil de tolérance du vonico g alfa, celle-ci ne sera pas détaillée. On peut toutefois noter que, sur la période de l'étude et selon la définition principale de l'algorithme (utilisant le seuil de 80% de jours de couverture), il a été estimé que 47 patients adultes avaient reçu une prophylaxie au long cours par FvW dont 7 par du vonico g alfa dans un contexte d'usage hors AMM²⁴. La réglementation d'utilisation des données SNDS n'autorisant pas l'analyse d'effectifs inférieurs à 11, l'analyse principale n'a pas pu être réalisée.

¹⁹ Leebeek FWG, Peyvandi F, Escobar M, Tiede A, Castaman G, Wang M, Wynn T, Baptista J, Wang Y, Zhang J, Mellgard B, Ozen G. Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease: phase 3 study results. *Blood*. 2022 Jul 14;140(2):89-98. doi: 10.1182/blood.2021014810.

²⁰ Binder C, Overbeck T. Prophylaxis with Recombinant von Willebrand Factor in a Case of Concomitant von Willebrand's Disease and CREST Syndrome [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4 (Suppl 1).

²¹ Korsten P, Wallbach M, Binder C, et al. Type 2A von Willebrand disease and systemic sclerosis: Vonico g alfa reduced gastrointestinal bleeding. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;00:1–5.

²² Brown R. Recombinant von Willebrand factor for severe gastrointestinal bleeding unresponsive to other treatments in a patient with type 2A von Willebrand disease: a case report. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2017, 28:00–00.

²³ Système National des Données de Santé.

²⁴ Selon la définition principale définie au protocole. A noter que la base de données SNDS ne contient pas d'informations cliniques, telles que le type de maladie de von Willebrand ou les modalités de traitement (à la demande ou prophylaxie au long cours). Par conséquent, un algorithme a été développé pour identifier ces patients. Cet algorithme a été validé par un comité scientifique multidisciplinaire composé de méthodologistes et d'hématologues, mais aucune étude de validation formelle n'a été réalisée.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude 071301¹⁹

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III descriptive, non randomisée, comparative versus contrôle historique, ouverte, multicentrique²⁵, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie par vonicog alfa après 12 à 15 mois de traitement puis de la comparer à celle de la prise en charge antérieure, chez des adultes atteints de MvW sévère.

Les patients inclus devaient avoir un diagnostic documenté de MvW dite « sévère » définie dans l'étude par :

- Type 1 avec FVW:RCo < 20 IU/dL, ou type 2A, 2B, 2M, ou type 3 avec FVW:Ag ≤ 3 IU/dL.
- et des antécédents de traitement de substitution par concentré de FVW.

Les patients étaient répartis de façon non aléatoire dans 2 bras de traitement, avec des critères d'inclusion spécifiques à chacun :

- Groupe traité à la demande (OD) :
 - Patients traités à la demande à l'entrée dans l'étude pour lesquels une prophylaxie à long terme était recommandée par l'investigateur ;
 - Et ≥ 3 saignements spontanés (hors ménorragie) ayant nécessité un traitement par concentré de FVW durant les 12 mois précédents.
- Groupe « switch » : traitement prophylactique en cours par concentré de FVW plasmatique depuis au moins 12 mois.

Ne pouvaient être inclus dans l'étude les patients avec une MvW de type 2N, sous prophylaxie au long cours nécessitant plus de 5 injections par semaine ou une dose hebdomadaire > 240 UI/kg, présentant ou ayant un antécédent d'anticorps inhibiteurs de FVW ou de FVIII²⁶, ou avec un antécédent d'événement thromboembolique.

De plus, afin de permettre la réalisation des comparaisons avant/après prévues au protocole, seuls les patients pour lesquels on disposait des dossiers médicaux permettant de documenter le traitement reçu au cours des 12 mois précédant l'inclusion (type, fréquence et modalités de traitement des épisodes hémorragiques) pouvaient être inclus. Des données rétrospectives sur une période pouvant aller jusqu'à 24 mois devaient être recueillies si elles étaient disponibles. **La disponibilité du dosage et de la consommation de facteur au cours des 12 à 24 mois de traitement précédent était requise pour les patients inclus dans le groupe « switch » et non obligatoire pour ceux du groupe « traités à la demande avant inclusion ».**

La durée de traitement dans l'étude était de 12 mois et jusqu'à 15 mois maximum si l'étude de suivi n'était pas en place à l'issue des 12 mois de traitement.

L'étude a débuté le 16/11/2017 (1er patient inclus) et la date d'extraction pour l'analyse principale a eu lieu le 06/07/2020.

²⁵ 32 centres répartis dans 9 pays d'Amérique du Nord et d'Europe (dont deux sites en France avec un total de 2 patients ayant complété l'étude).

²⁶ ≥ 0,4 unité Bethesda [UB] par la méthode de Bethesda-Nijmegen modifiée, ou ≥ 0,6 UB par la méthode de Bethesda.

Traitements reçus

Les patients étaient répartis dans deux cohortes en fonction du traitement antérieur²⁷ :

- Préalablement traités à la demande par autre FVW : groupe « OD » ;
- Préalablement sous prophylaxie par un autre FVW : groupe « switch ».

Tous les patients devaient recevoir une prophylaxie à long terme par vonicog alfa :

- Groupe à la demande (OD) : 50 ± 10 UI/kg par injection, deux fois par semaine.
- Groupe switch : la dose hebdomadaire totale devait être équivalente ($\pm 10\%$) à celle du précédent traitement prophylactique par concentré de FVW plasmatique et administrée en deux injections. Dans certains cas, la dose hebdomadaire totale pouvait être administrée sur trois jours différents voire en une seule injection hebdomadaire si le précédent traitement prophylactique par concentré de FVW plasmatique était administré en une seule injection hebdomadaire.

Pour l'ensemble des patients la posologie pouvait être adaptée sur la base de critères pharmacocinétiques, cliniques ou biologiques. Dans tous les cas, le changement de posologie devait être validé par le sponsor de l'étude (sauf en cas d'urgence), avec une dose ne pouvant excéder 80 UI/kg et un nombre maximal de 3 injections hebdomadaires.

Les patients pouvaient recevoir, si besoin des injections de vonicog alfa pour le traitement de saignements intercurrents et pour la prévention et le traitement d'épisodes de saignements péri-opératoires.

Les médicaments suivants étaient autorisés au cours de l'étude :

- Antifibrinolytiques ou hémostatiques topiques, conformément aux pratiques cliniques locales,
- L'administration urgente d'un concentré de FVW autre que le vonicog alfa pouvait être autorisée dans certaines circonstances.

Effectifs

Au total, 23 patients ont été inclus dans l'étude :

- 13 dans le groupe « OD »,
- 10 dans le groupe « switch ».

Tous ont reçu au moins une dose de vonicog alfa, pour une durée moyenne de 10,7 mois (médiane : 12,3 mois) (cf.

²⁷ Le protocole prévoyait d'inclure environ 22 sujets, dont ≥ 8 sujets dans chacun des deux groupes, avec un total d'au moins 5 sujets atteints de la maladie de von Willebrand de type 3 à suivre pendant 12 mois.

Tableau 2). Parmi ces patients :

- 26 % (n=6/23) ont arrêté de manière prématurée l'étude, dont 20% (n=2/10) des patients du groupe switch et 30,8 % (n=4/13) des patients du groupe OD,
- 73,9 % (n=17/23) avaient rapporté au moins une déviation majeure au protocole avec notamment :
 - 1 patient (4,3 %) du groupe OD qui a présenté une déviation critique du protocole (patient inclus malgré un antécédent de maladie immunitaire qui était un critère d'exclusion) ;
 - 2 patients (7,7 %) du groupe switch qui ont rapporté une déviation qui concernait le critère d'efficacité.

Tableau 2 : Etude 071301 : répartition des patients

	Groupe à la demande (OD) N=13	Groupe switch N=10	Total N=23
Patients ayant reçu au moins une dose de traitement, n (%)	13 (100)	10 (100)	23 (100)
Patients ayant complété l'étude, n (%)	9 (69,2)	8 (80,0)	17 (73,9)
Patients ayant arrêté prématurément l'étude, n (%)	4 (30,8)	2 (20,0)	6 (26,1)
Motifs d'arrêt du traitement, n (%)			
Évènement indésirable	1 (7,7)	0	1 (4,3)
Retrait du consentement du patient	2 (15,4)	1 (10,0)	3 (13,0)
Autre (mise en place traitement corticoïdes haute doses)	1 (7,7)	1 (10,0)	2 (8,7)

Différentes populations d'analyse ont été définies :

- Population FAS (full analysis set) : ensemble des patients ayant reçu le vonicog alfa dans le cadre du traitement prophylactique,
- Population FAS modifiée : ensemble des patients de la population FAS dont les données récoltées au cours de l'étude n'avaient pas été identifiées comme devant être supprimées en raison de l'absence d'une documentation source conforme à la norme ALCOAC²⁸,
- Population per-protocole (PP) : ensemble des patients de la population FAS ayant réalisé ≥70 % des injections de vonicog alfa prévues,
- Population de tolérance : ensemble des patients ayant reçu le vonicog alfa, quelle que soit la quantité, tel que documenté dans l'e-journal ou les eCRF (electronic case report form).

Les effectifs de ces différentes populations sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 3 : Populations d'analyses

	Groupe à la demande (OD)	Groupe switch	Total
Population FAS	13	10	23
Population FAS modifiée	6	7	13 (57 % de la population FAS)
Population Per-protocole	8	8	16 (70 % de la population FAS)
Population de tolérance	13	10	23

Caractéristiques de la population

Les principales caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 4.

La majorité des patients inclus étaient atteints d'une Mw de type 3 (78,3 %). S'agissant des patients du groupe switch, le taux de saignement annualisé (TSA) total historique moyen sous prophylaxie antérieure était de 5,3 pour l'ensemble des saignements traités, représentés majoritairement par des saignements spontanés. Ces données historiques montrent une forte hétérogénéité en matière de profil hémorragique (TSA min : 0,0 ; max : 47,0). Au cours des deux semaines précédant l'inclusion, 30,0 % (n=3/10) des patients du groupe switch n'avaient pas reçu de traitement par FVW.

²⁸ C'est-à-dire des données attribuables, lisibles, contemporaines, originales, précises et complètes.

Dans les deux groupes OD et switch, les saignements traités l'année précédant l'inclusion étaient majoritairement de sévérité mineure (respectivement 75,1 % et 98,1 %) ou modérée (respectivement 20,1 % et 1,9 %), et les hémarthroses représentaient une minorité des saignements rapportés (respectivement 4,8 % et 1,9 % des saignements).

Tableau 4 : Etude 071301 : caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population FAS)

	Groupe OD (Traitement à la demande par FvW avant inclusion) N=13	Groupe switch (Prophylaxie long terme par autre FvW avant inclusion) N=10	Total N=23
Age moyen (écart-type)	38,0 (17,6)	43,9 (21,8)	40,6 (19,3)
Sexe, n (%)			
Homme	5 (38,5)	7 (70,0)	12 (52,2)
Femme	8 (61,5)	3 (30,0)	11 (47,8)
Type de MvW, n (%)			
Type 1	2 (15,4)	1 (10,0)	3 (13,0)
Type 2A	0	1 (10,0)	1 (4,3)
Type 2B	1 (7,7)	0	1 (4,3)
Type 3	10 (76,9)	8 (80,0)	18 (78,3)
Taux de FvW:RCo (UI/dL)			
Moyenne (écart-type)	5,6 (10,7)	0,8 (2,6)	3,5 (8,4)
Médiane (Min – Max)	0,0 (0,0 – 27,8)	0,0 (0,0 – 8,3)	0,0 (0,0 – 27,8)
FVIII:C, IU/dL			
Moyenne (écart-type)	25,9 (40,6)	10,3 (12,5)	
Médiane (Min – Max)	3,0 (2-111)	3,5 (1-40)	
Episodes hémorragiques historiques traités par FvW dans les 12 derniers mois			
TSA total			
Moyenne (écart-type)	16,1 (42,4)	5,3 (14,7)	-
Médiane (Min – Max)	5,0 (3,0 – 157,0)	0,0 (0,0 – 47,0)	-
TSA saignements spontanés			
Moyenne (écart-type)	15,5 (42,0)	5,0 (14,4)	-
Médiane (Min – Max)	3,0 (3,0 – 155,0)	0,0 (0,0 – 46,0)	-
Sévérité des saignements, n (%)			
Mineure	157 (75,1)	52 (98,1)	
Modérée	42 (20,1)	1 (1,9)	
Majeure	2 (1,0)	0	
Inconnue	8 (3,8)	0	
Localisation des saignements, n (% des saignements)			
Hémarthrose	10 (4,8)	1 (1,9)	
Autre (en majorité muqueux)	193 (92,3)	52 (98,1)	

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de saignement annualisé moyen pour les saignements spontanés (TSAs) traités par FvW seul ou association à du FVIII, mesuré à 12 mois.

Les critères secondaires, également évalués de façon descriptive sans gestion du risque alpha et donc exploratoires, incluaient notamment :

- TSAs par catégorie (0, 1-2, 3-5 ou >5),
- Groupe « switch » : succès du traitement défini par l'absence d'augmentation du TSAs sous vonicog alfa par rapport au TSAs historique sous FvW plasmatique reçu avant l'étude,
- Groupe « à la demande » : succès du traitement défini par une diminution d'au moins 25 % du TSAs pendant la prophylaxie par vonicog alfa par rapport au TSAs historique lors du traitement à la demande reçu avant l'étude.

Méthodes d'analyses

L'efficacité a été analysée à l'aide de statistiques descriptives²⁹. Le protocole prévoyait d'inclure environ 22 patients atteints de la MvW sévère afin d'avoir au moins 8 patients dans chaque groupe étudié (groupe OD et groupe switch), avec un total de 5 patients de Type 3 suivis sur 12 mois.

Pour le critère principal, le protocole prévoyait de comparer l'efficacité de la prophylaxie par vonicog alfa à celle du traitement historique reçu avant inclusion à partir du ratio des TSAs. Le TSAs historique a été calculé sur la base des données collectées pour chaque patient dans les 12 mois (jusqu'à 24 mois si données disponibles) avant l'instauration du vonicog alfa. Les TSAs et le ratio moyen entre le TSAs historique et le TSAs au cours de l'étude ont été calculés dans chaque groupe à l'aide d'un modèle linéaire généralisé à effets mixtes en considérant une distribution binomiale négative afin de prendre en compte la corrélation intra-patient existante entre les périodes considérées.

La population FAS a été utilisée pour l'ensemble des analyses principales d'efficacité. Pour vérifier si les déviations au protocole affectaient les analyses d'efficacité, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur la population Per Protocole (PP) et la population FAS modifiée (FASm).

Résultats sur le critère de jugement principal

Selon l'analyse utilisant un modèle binomial négatif, le TSAs moyen sous vonicog alfa mesuré à 12 mois a été similaire dans les 2 groupes : 0,28 (IC95% [0,02 ; 3,85]) dans le groupe switch et 0,56 IC95% [0,15 ; 2,05] dans le groupe OD, en notant une certaine variabilité inter-patients.

Au total 27 saignements spontanés traités par FvW ont été rapportés au cours de l'étude, davantage dans le groupe ayant switché de prophylaxie (n=18) que dans le groupe précédemment traité à la demande (n=9). L'ensemble des saignements ont été rapportés chez des patients atteints d'une MVW de type 3 et aucun saignement spontané traité n'était gastro-intestinal ou ne touchait le système nerveux central. Néanmoins, on peut noter que dans le groupe switch, parmi les 18 saignements spontanés traités 2 ont été considérés comme sévères (n=2/18 soit 11,1 %), 6 modérés (n=6/18 soit 33,3 %) et 10 mineurs (n=10/18 soit 55,6 %). Dans le groupe OD, il s'agissait notamment d'un saignement sévère (n=1/9 soit 11,1 %) et de 4 saignements modérés (n=4/9 soit 44,4 %).

Dans le groupe switch, le ratio entre le TSAs moyen sous vonicog alfa et le TSA moyen sous prophylaxie historique a été de 0,55 IC95% [0,09 ; 3,52], avec une très faible différence absolue entre les groupes (de l'ordre de 0,3).

²⁹ Aucun test statistique formel n'est prévu au protocole pour l'ensemble des critères de jugement et la taille minimale d'échantillon n'a pas été calculée. Cette méthodologie est en accord avec les exigences de la directive de l'EMA sur l'investigation clinique des produits dérivés du plasma humain du facteur Willebrand [Guideline-Human Plasma Derived von Willebrand Factor](#) (CPMP/BPWG/220/02 – 17/11/2005).

Dans le groupe OD, le ratio entre le TSAs moyen sous vonicog alfa et le TSA moyen historique sous traitement à la demande a été de 0,09 IC95% [0,02 ; 0,35], avec une différence absolue de l'ordre de 5.

Ces résultats sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résultats sur le critère de jugement principal de l'étude 071301 (population FAS)

Critère principal : TSA des saignements spontanés traités	Groupe OD (Traitement à la demande par FvW avant inclusion) N=13		Groupe switch (Prophylaxie long terme par FvW avant inclusion) N=10	
	Historique	Pendant l'étude	Historique	Pendant l'étude
Période d'observation				
Saignements spontanés traités, n	201	9	50	18
TSAs, n				
Moyen (ET)	15,46 (41,96)	0,66 (1,73)	5,00 (14,42)	1,69 (3,85)
Min - max	3,00 - 155,00	0,00 - 5,78	0,00 - 46,00	0,00 - 12,08
TSAs moyen selon le modèle binomial négatif, n (IC95%)	6,54 (2,52 ; 17,00)	0,56 (0,15 ; 2,05)	0,51 (0,04 ; 6,31)	0,28 (0,02 ; 3,85)
Ratio TSAs moyen dans l'étude / TSAs historique, selon le modèle mixte (IC95%)	0,09 (0,02 ; 0,35)		0,55 (0,09 ; 3,52)	

Les ratios des TSAs issus des analyses de sensibilité réalisées dans les populations FASm et PP ont été globalement similaires, en notant des TSAs moyens sous vonicog alfa, estimés selon le modèle binomial négatif, inférieurs à 1 l'ensemble des groupes.

L'analyse en sous-groupe prédéfinie chez les patients avec une MVW de type 3 montre un TSA similaire à celui observé dans la population globale de l'étude (TSAs selon le modèle binomial négatif de 0,50).

Les analyses post-hoc portant sur l'ensemble des saignements traités (spontanés et traumatiques) ont donné des résultats similaires (TSA moyen : 0,39 (IC95% [0,03 ; 6,19]) dans le groupe switch et 0,89 IC95% [0,31 ; 2,59] dans le groupe OD).

Résultats sur les critères de jugement secondaires (analyses descriptives)

Dans les deux groupes de traitement, le nombre moyen d'injections par semaine était d'environ 1,85 avec une dose moyenne par injection de 52,2 UI/kg.

Globalement, sur une durée moyenne de traitement de 10,7 mois, la majorité des patients recevant une prophylaxie par vonicog alfa n'avait rapporté aucun saignement traité par FvW : 78,3 % (n=18/23) pour les saignements spontanés et 69,6 % (n=16/23) pour l'ensemble des saignements (population FAS, n=23).

Dans le groupe switch (population FAS) :

- Aucun saignement spontané traité n'a été rapporté pour 70 % des patients (de même pour l'ensemble des saignements traités, traumatiques ou spontanés),
- 90% des patients ont répondu au critère de succès du traitement tel que défini au protocole (absence d'augmentation du TSAs) et un patient a rapporté un TSAs de 3,85 sous vonicog alfa contre 0 sous prophylaxie par FvW plasmatique avant inclusion (100% dans les populations PP et mFAS).

Dans le groupe OD (population FAS, n=13) :

- Aucun saignement spontané traité n'a été rapporté pour 84,6 % (n=11/13) des patients (69,2 % pour l'ensemble des saignements traités, traumatiques ou spontanés).
- 92,3 % (n=12/13) des patients ont répondu au critère de succès du traitement tel que défini au protocole et un patient a rapporté un TSAs plus élevé sous prophylaxie par vonicog alfa qu'avant inclusion où il était traité à la demande (87,5 % dans la population PP et 83,3 % dans la population mFAS),

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a fait l'objet d'analyses descriptives exploratoires, notamment à partir du questionnaire V-WIQ (von Willebrand Impact Questionnaire). Par conséquent, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude SHP677 – 304 : étude de suivi de l'étude 071301

Après avoir complété l'étude 071301, les patients pouvaient continuer le traitement par vonicog alfa dans cette étude de suivi pour une durée maximale de 3 ans, au sein de l'une des différentes cohortes suivantes³⁰ :

- Cohorte 1 : poursuite d'une prophylaxie par vonicog alfa à la même posologie que durant l'étude 071301,
- Cohorte 2 : poursuite d'une prophylaxie par vonicog alfa avec une fréquence et/ou dose réduite par rapport à la posologie utilisée dans l'étude 071301,
- Cohorte 6 : arrêt de la prophylaxie avec poursuite du vonicog alfa à la demande.

Selon le rapport intermédiaire fourni³¹, seuls 11 des 17 patients (64,7 %) qui avaient terminé l'étude pivot 071301 ont poursuivi leur prophylaxie par vonicog alfa dans le cadre de cette étude de suivi (dont 6 issus du groupe switch), soit 48 % des patients initialement inclus dans l'étude pivot. A l'exception d'un patient, tous étaient atteints d'une MwV de type 3. Concernant les 6 autres patients :

- 2 patients ont intégré cette étude mais ont souhaité arrêter la prophylaxie à long terme et poursuivre le vonicog alfa dans le cadre d'un traitement à la demande qui était leur modalité de traitement avant inclusion. Cela n'a pas été attribué à un manque d'efficacité (TSAs traités de 0 au cours de l'étude pivot),
- 4 patients n'ont pas intégré l'étude de suivi, 2 issus du groupe OD et 2 du groupe switch. Les raisons ne sont pas précisées dans le rapport d'étude. Selon les informations fournies par le laboratoire ces 4 patients répondaient au critère de succès défini dans l'étude (dont 2 patients précédemment traités à la demande qui avaient un TSAs traités de 0 sous vonicog alfa).

A la date de l'extraction des données (gel de base au 30/06/2022), le suivi médian était de 29,7 mois et aucun patient n'avait arrêté le vonicog alfa de façon prématurée.

Au cours des 12 premiers mois de l'étude, il a été observé un TSA moyen pour les saignements spontanés similaire à celui observé au cours de l'étude pivot (statistiques descriptives), avec 6 des 11 patients qui n'en n'avaient rapporté aucun. Néanmoins, du fait d'un possible biais de sélection et au regard des très faibles effectifs évalués, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

³⁰ Cette étude pouvait également inclure des patients issus de l'étude 071102 (étude pédiatrique).

³¹ Analyse intermédiaire prévue au protocole après 12 mois de traitement supplémentaire.

3.3 Profil de tolérance

RCP

Selon le RCP³², les principaux effets indésirables pouvant survenir sous vonicog alfa sont hypersensibilité ou réactions allergiques, événements thromboemboliques, formation d'inhibiteur contre le FVW. Ces risques font l'objet de mises en garde spéciales.

L'effet indésirable le plus fréquent est la céphalée (très fréquent). Parmi les autres effets indésirables fréquents figurent également les affections gastro-intestinales.

A noter l'effet indésirable « céphalée » a été ajouté au RCP en janvier 2023, notamment sur la base des données issues de l'étude 071301 dans la prophylaxie à long terme.

Pharmacovigilance

Le vonicog alfa est autorisé depuis décembre 2015 aux Etats-Unis et depuis août 2018 en Europe dans le traitement des saignements et la prophylaxie à court terme des saignements d'origine chirurgicale. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au 31 décembre 2022 au vonicog alfa était d'environ 24 322 années-patients. Depuis le dernier examen de cette spécialité par la Commission, aucun nouveau signal majeur de sécurité n'a été identifié à ce jour. Néanmoins, au cours de la période de référence du dernier rapport périodique d'évaluation du bénéfice/risque (PBRER) couvrant la période du 1er janvier 2022 au 31 décembre 2022, la céphalée a été identifiée comme signal. Après analyse de l'ensemble des données disponibles (notamment celles de l'étude pivot 071301), ce signal a été clos et la céphalée a été ajoutée comme effet indésirable au RCP de VEYVONDI (vonicog alfa).

Etudes cliniques

Les données issues des études cliniques ayant évalué le vonicog alfa dans la prophylaxie à long terme (071301 et SHP677) confirment le profil de tolérance déjà connu et n'ont pas mis en évidence de nouveau risque associé à son utilisation. On peut néanmoins souligner que la céphalée a été l'événement indésirable (EI) le plus souvent rapporté dans chacune de ces études.

Etude 071301

Au cours de l'étude, sur une durée moyenne de traitement de 10,7 mois (médiane 12,3 mois, min : 0,1, max : 16,3 mois), 17 (73,9 %) patients ont rapporté au moins un EI, dont 1 (4,3 %) considéré lié au traitement. Cet EI (céphalée, non grave et d'intensité modérée) était également le seul EI ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Les EI les plus fréquents (survenus chez ≥ 2 patients) étaient les céphalées (17,4 %), les arthralgies (13,0 %), ainsi que les infections auriculaires, les gastro-entérites, les infections des voies urinaires, les lésions articulaires et l'augmentation de l'ALAT (8,7 % chacun).

Au total, 3 (13,0 %) patients ont rapporté chacun un EIG qui n'ont pas été jugés liés au traitement (infection des voies urinaires, lésions multiples, arthrite rhumatoïde). Aucun EI n'a conduit au décès.

Deux EI d'intérêt particulier ont été rapportés :

- Un cas de purpura lié à un traumatisme (classé comme événement thromboembolique), non grave et d'intensité légère, considéré non lié au vonicog alfa,

³² Profil de tolérance basé sur les données des essais cliniques au cours desquels 100 patients atteints de la MVW ont reçu du vonicog alfa (070701, 071001, 071101 et 071301), des études de sécurité post-AMM ou de la surveillance après commercialisation.

- Un cas d'éruption cutanée (classé comme réaction d'hypersensibilité), non grave et d'intensité légère, considéré non lié au traitement.

Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-FVW ou anti-FVIII.

Etude de suivi SHP677

A la date de l'extraction, la durée moyenne de prophylaxie pour les 11 patients inclus était de 2,5 ans (max : 3 ans).

Les classes SOC (*system organ class*) les plus représentées étaient les affections gastro-intestinales (54,5 %) et les affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (45,5 %). L'EI le plus fréquemment rapporté était les céphalées (36,4%).

Deux patients (18,2 %) ont rapporté un total de 3 EIG qui n'ont pas été jugés liés au traitement (anémie, bactériémie, diminution de l'hémoglobine). Aucun EI n'a conduit au décès.

Enfin, il n'a été rapporté aucun EI ayant mené à l'arrêt du traitement, ni aucun EI d'intérêt particulier (événement thromboembolique, réaction d'hypersensibilité, anticorps anti-FVW).

Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de VEYVONDI (vonico α) (version 5.0, 14/12/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – Réactions d'hypersensibilité, – Evénements thromboemboliques (en particulier chez les patients avec un taux d'ADAMTS13 faible ainsi que d'autres facteurs de risque et une utilisation concomitante excessive de FVIII).
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> – Formation d'anticorps neutralisants.
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Données cliniques insuffisantes sur l'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante, – Données cliniques insuffisantes sur l'utilisation chez le sujet âgé.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SHP677-304 (NCT03879135)	<p>Etude de phase IIIb, prospective, multicentrique, non comparative dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du vonicoα chez des patients adultes atteints de la maladie de von Willebrand sévère.</p> <p>Les résultats intermédiaires de cette étude sont présentés dans ce dossier.</p>	Résultats finaux attendus pour septembre 2025

Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
TAK-577-5005	Etude de cohorte multicentrique rétrospective (basée sur l'examen des dossiers médicaux), dont l'objectif est d'évaluer des schémas de traitement et des résultats en vie réelle chez les patients atteints de la MvW et traités de manière prophylactique avec le vonicog alfa ou des concentrés de FVW dérivés du plasma en Europe.	

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans la population pédiatrique (population hors AMM à ce jour).

Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
071102 (NCT02932618)	Etude de phase III, prospective, en ouvert, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du vonicog alfa dans le traitement des épisodes de saignement et lors des situations chirurgicales, ainsi que la pharmacocinétique du vonicog alfa, chez les enfants diagnostiqués d'une maladie de Willebrand sévère.	Septembre 2024
TAK-577-3001 (NCT05582993)	Etude de phase III, prospective, en ouvert, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de la prophylaxie par vonicog alfa dans la population pédiatrique.	Décembre 2027

Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
TAK-577-4005 (NCT05265078 – EUPAS45617) Etude prévue dans le cadre du PGR	Etude de cohorte multicentrique rétrospective (basée sur l'examen des dossiers médicaux), dont l'objectif est d'estimer le risque de certains événements indésirables (réactions d'hypersensibilité, événements thromboemboliques, immunogénicité) chez les patients atteints de la MvW et traités par vonicog alfa en Europe.	Déjà disponibles (rapport final daté du 04/12/2023)

4. Discussion

L'évaluation de VEYVONDI (vonicog alfa) dans la nouvelle indication AMM « prévention des hémorragies chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand (MvW) lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué », qui fait référence à la prophylaxie à long terme, repose essentiellement sur une étude clinique pivot de phase III 071301 prospective, ouverte, non randomisée, comparative versus contrôle historique, ayant inclus 23 adultes atteints d'une MvW sévère précédemment traités par un concentré de FVW plasmatique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie par vonicog alfa et de la comparer à la prise en charge antérieure. Les patients étaient répartis de façon non aléatoire dans 2 groupes parallèles en fonction des modalités du traitement antérieur (à la demande ou prophylaxie à long terme) pour recevoir une prophylaxie par vonicog alfa. Près de 80 % des patients inclus avaient une MvW de type 3.

Après une durée maximale de 12 à 15 mois de traitement (10,7 mois en moyenne), les données montrent l'efficacité d'une prophylaxie à long terme par VEYVONDI (vonicog alfa) avec :

- Un TSA moyen faible pour les saignements spontanés traités par FVW (critère principal) dans les 2 groupes de traitement (0,28 IC95% [0,02 ; 3,85] dans le groupe « switch » et 0,56 IC95% [0,15 ; 2,05] dans le groupe « OD » selon l'analyse utilisant un modèle binomial négatif dans la population FAS). Les analyses post-hoc portant sur l'ensemble des saignements traités, à la fois spontanés et traumatiques, ont montré des résultats très similaires.
- Une majorité des patients qui n'avait rapporté aucun saignement traité par FVW : 78,3 % (n=18/23) pour les saignements spontanés et 69,6 % (n=16/23) pour l'ensemble des saignements, spontanés ou traumatiques (population FAS).

En comparaison au traitement historique, le ratio des TSA moyens pour les saignements spontanés traités sous prophylaxie par vonicog alfa a été de 0,55 IC95% [0,09 ; 3,52] versus la prophylaxie historique et de 0,09 IC95% [0,02 ; 0,35] versus le traitement à la demande.

Les données de tolérance issues de l'étude pivot et de son étude de suivi SHP677-304 (durée moyenne supplémentaire de traitement de 2,5 ans) ont été cohérentes avec le profil de tolérance déjà établi dans les autres indications de la maladie de von Willebrand et n'ont pas mis évidence de nouvel effet indésirable spécifique à son utilisation prophylactique à long terme. On peut néanmoins relever que :

- L'EI le plus fréquemment rapporté dans les études a été la céphalée,
- Un seul EI, un cas de céphalée modérée, a conduit à une sortie de l'étude 071301. Ce cas avait déjà été évalué dans le cadre d'une procédure de l'EMA antérieure à l'octroi de cette AMM, procédure qui avait conduit à l'inclusion des céphalées en tant qu'effet indésirable très fréquent dans le RCP. À la date du rapport intermédiaire de l'étude SHP677-304, aucun autre patient n'avait interrompu le traitement prophylactique en raison d'un EI,
- Aucun patient n'a développé d'anticorps (neutralisant ou non) contre le vonicog alfa ou le FVIII, et il a été rapporté un seul événement thrombotique non grave (purpura considéré non lié au traitement) ainsi qu'une seule réaction d'hypersensibilité non grave (éruption cutanée considérée non liée au traitement).

A noter que selon l'étude observationnelle rétrospective française FORvWARD, réalisée par le laboratoire à partir du SNDS, le vonicog alfa serait déjà utilisé hors AMM dans la prophylaxie à long terme (7 patients identifiés à partir de l'analyse principale).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Les limites méthodologiques de l'étude pivot, devant conduire à la prudence pour l'interprétation des résultats :
 - Aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour cette étude. Les résultats sur l'ensemble des critères de jugement sont donc purement descriptifs.
 - Les résultats portent sur un effectif de taille limitée. Toutefois, compte tenu du profil de sécurité connu des produits contenant du FVW et du caractère orphelin de la forme sévère de la maladie de von Willebrand, la petite taille de l'échantillon (n=23) a été jugée acceptable par l'EMA et conforme à ses recommandations relatives à la conduite des études cliniques dans cette pathologie. Pour rappel, l'évaluation initiale de WILFACTIN (FVW plasmatique) par la CT dans cette indication reposait également sur des données d'efficacité descriptives portant sur moins de 10 patients.
 - Le caractère ouvert de l'étude, source de biais notamment pour l'évaluation de critères de jugement en partie subjectifs ou déclaratifs tels que les taux de saignements et la qualité de vie. En effet, comme dans la grande majorité des études conduites dans les maladies rares hémorragiques, bien qu'il soit pertinent de choisir comme critère de jugement de l'efficacité le taux de saignement, son évaluation comporte une part de subjectivité. On ne peut

notamment exclure que les patients tendent à moins se traiter lorsqu'ils ont confiance en leur traitement. Cela est d'autant plus problématique lorsque ce sont les patients qui documentent eux-mêmes les saignements, certains pouvant notamment prendre pour un saignement ce qui est en réalité une poussée d'arthrose.

- Un quart des 23 patients a arrêté l'étude prématurément, des déviations majeures au protocole ont concerné une grande majorité des patients (70 %), et un problème dans le recueil des saignements en lien avec le journal électronique a été rapporté pour 10 des 23 patients. Toutefois, les analyses de sensibilité conduites dans la population PP et la population FAS modifiée excluant les patients pour lesquels il a été rapporté un problème de recueil, bien que portant sur des effectifs réduits (16 et 13 patients respectivement), ont confortés les résultats dans la population FAS. A noter que l'EMA, après une analyse approfondie du recueil des saignements, a conclu que celui-ci pouvait être considéré comme complet.
- On ne dispose pas de données comparatives robustes versus une prophylaxie par un autre concentré de FVW, en particulier WILFACTIN qui est actuellement le seul concentré de FVW pur disponible (FVW plasmatique) :
 - Il n'existe pas d'étude de comparaison directe et aucune étude de comparaisons indirectes n'a été fournie,
 - A défaut de comparaisons directes, on peut regretter l'absence de comparaisons intra-individuelles versus traitement antérieur de bonne qualité méthodologique. En effet, les comparaisons avant/après réalisées dans le cadre de l'étude pivot sont de faible niveau de preuve et ne permettent aucune conclusion robuste notamment au regard des éléments suivants :
 - Les analyses sont uniquement descriptives, sans aucune hypothèse ni test prédéfinis. A noter que les résultats de ces analyses suggèrent le bénéfice d'une prophylaxie par vonicog alfa en comparaison à l'absence de prophylaxie sur le TSAs (ratio des TSAs moyens = 0,09 avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance de 0,35). Pour les comparaisons versus prophylaxie historique, bien que le ratio estimé des TSAs soit de 0,55, cette estimation est associée à une forte incertitude eu égard à l'intervalle de confiance très large qui ne permet pas d'exclure un effet nul (IC incluant 1) ni un effet délétère (borne supérieure de l'IC à 3,52).
 - Les données historiques ont été collectées de façon rétrospective sur dossiers médicaux et non à partir d'une étude prospective observationnelle ad-hoc, ce qui est source d'incertitudes quant à leur qualité et à la comparabilité des méthodes de recueil entre les 2 périodes comparées,
 - Les saignements ont été recueillis sur des durées d'exposition différentes (12 à 24 mois pour les données historiques et au maximum 15 mois au cours de l'étude),
 - L'absence de prise en compte de différences dans l'évolution naturelle de la maladie, effet d'observation et effet placebo,
- Il a été observé une certaine variabilité de la réponse, en notant que pour 2 patients les données suggèrent une moindre efficacité d'une prophylaxie par vonicog alfa en comparaison au traitement antérieur,
- Les données de tolérance disponibles sont rassurantes, en particulier sur le risque thrombotique et sur le risque d'inhibiteur, mais restent limitées notamment à long terme (11 patients traités plus de 12 mois dans le cadre de l'étude de suivi, avec un maximum 3 ans). A noter que du fait de l'absence d'ADAMTS13, ce FVW recombinant contient des multimères de très haut poids moléculaire qui pourraient contribuer à une efficacité supplémentaire mais aussi à un risque thrombotique plus élevé en particulier chez les patients avec un taux d'ADAMTS13 faible. Les données cliniques dont on dispose à ce jour ne permettent néanmoins pas de conforter l'une de ces hypothèses.

- S'agissant des données d'efficacité issues de l'étude de suivi, bien que cohérentes avec celles observées au cours de l'étude pivot, elles doivent être interprétées avec prudence compte tenu d'un possible biais de sélection des patients.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact supplémentaire du vonicog alfa sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré dans la prophylaxie à long terme des saignements.

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

Dans la prophylaxie à long terme chez les patients adultes atteints de la maladie de von Willebrand, VEYVONDI (vonicog alfa), seul concentré de FVW pur recombinant disponible en France, représente un traitement de seconde intention lorsque la desmopressine est inefficace ou contre-indiquée, au même titre que les autres concentrés de FVW.

Il s'agit d'une alternative thérapeutique au seul concentré de FVW pur plasmatique (WILFACTIN), ainsi qu'aux associations de FVW et FVIII plasmatiques disponibles (VONCENTO et EQWILATE). Les données cliniques disponibles ne permettent pas de placer VEYVONDI (vonicog alfa) par rapport à ces alternatives dans la stratégie thérapeutique. Le choix entre l'administration d'un FVW seul et d'un FVW associé à un FVIII dépendra du contexte clinique.

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

- ➔ La maladie de von Willebrand est responsable d'hémorragies qui peuvent être graves et engager le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive dans l'indication évaluée.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 2^{nde} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical insuffisamment couvert identifié dans la prophylaxie à long terme des saignements,

- de la réponse partielle au besoin identifié, en raison :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins et le parcours de soin et/ou de vie du patient, dans la mesure où il s'agit d'un concentré de FVW recombinant, ce qui permet de réduire la consommation de produits dérivés du sang fréquemment soumis à des tensions et des ruptures d'approvisionnement dans un contexte où la seule alternative disponible pour les patients requérant une prophylaxie par FVW seul (non associé à du FVIII) est la spécialité WILFACTIN dérivée du plasma,

VEYVONDI (vonico α) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la prophylaxie à long terme des saignements.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VEYVONDI (vonico α) est important dans la prophylaxie à long terme chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre indiqué.

Par ailleurs la Commission maintient ses conclusions de l'avis du 12 décembre 2018 dans les autres indications de l'AMM (SMR important).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VEYVONDI (vonico α) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données cliniques issues de l'étude pivotale de phase III 071301 suggérant l'efficacité d'une prophylaxie au long cours par VEYVONDI (vonico α) chez des patients adultes atteints d'une forme sévère de la maladie de von Willebrand, avec des taux annualisés moyens de saignements traités faibles sous traitement,
- de la qualité non optimale de cette démonstration source d'incertitudes sur l'effet observé, eu égard aux faiblesses méthodologiques de l'étude en particulier le caractère ouvert et non randomisé, la nature descriptive des résultats, les faibles effectifs évalués, et les nombreuses sorties prématurées et déviations majeures au protocole rapportées,
- de l'absence de comparaisons robustes aux alternatives thérapeutiques disponibles,
- du profil de tolérance jugé acceptable et cohérent avec celui établi dans les autres indications déjà remboursables,

la Commission considère que VEYVONDI (vonico α), poudre et solvant pour solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la prophylaxie à long terme qui comprend les comparateurs

pertinents (spécialités contenant du FVW plasmatique seul ou associé à du FVIII – cf. paragraphe 2.2).

Par ailleurs la Commission maintient ses conclusions de l'avis du 12 décembre 2018 dans les autres indications de l'AMM (ASMR V dans la stratégie thérapeutique).

5.5 Population cible

La population cible de VEYVONDI (vonicog alfa) dans sa nouvelle indication correspond aux patients adultes atteints d'une MvW nécessitant une prophylaxie à long terme lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre indiqué.

D'après les données du réseau FranceCoag³³ fournies par le laboratoire, 3 505 patients atteints de la MvW étaient suivis dans le réseau en novembre 2023, dont 2 736 patients adultes.

Selon un rapport du Réseau FranceCoag de 2011³⁴, 4% des patients atteints de la MvW suivis dans le réseau recevaient un traitement à visée prophylactique lors de leur dernière visite, ce qui correspondrait à environ 110 patients en appliquant ce pourcentage à la cohorte actuelle.

La population cible est estimée à 110 patients dans l'extension d'indication.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

³³ Le Réseau FranceCoag est un projet coordonné par l'assistance Publique - Hôpitaux de Marseille depuis le 19 janvier 2017. Il repose sur une cohorte de patients atteints d'une maladie hémorragique due à un déficit héréditaire en protéine coagulante et suivis par les centres de France métropolitaine et d'outre-mer. Il a pour objectif principal de fournir une connaissance exhaustive de la répartition géographique, des caractéristiques et de l'évolution de cette population.

³⁴ [Réseau FranceCoag: cohorte française des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire. Le point en 2011.](#)