

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

efanesoctocog alfa

**ALTUVOCT 250 UI, 500 UI, 750
UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI et
4000 UI,****poudre et solvant pour solution injectable****Primo-inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 27 novembre 2024**

- Hémophilie
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson / Nouveau-né
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM : « Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ALTUVOCT est indiqué dans toutes les tranches d'âge. »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Chez les patients atteints d'hémophilie A, ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) est une nouvelle option thérapeutique de 1^{ère} intention :

- en prophylaxie des épisodes hémorragiques, au même titre que les autres concentrés de facteurs VIII disponibles et HEMLIBRA (emicizumab),
- dans le traitement des épisodes hémorragiques, au même titre que les autres concentrés de facteurs VIII.

Il convient de souligner que ce nouveau concentré de FVIII présente une demi-vie significativement prolongée en comparaison aux autres concentrés de FVIII déjà disponibles, avec une activité élevée et durable du facteur VIII. Ainsi, chez les patients recevant un traitement prophylactique hebdomadaire par ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) dans le cadre des études cliniques, à l'état d'équilibre, l'activité du facteur VIII s'est maintenue à un niveau normal ou proche de la normale (> 40 UI/dL) pendant une durée moyenne de 4 jours chez l'adulte et l'adolescent > 12 ans, et de 2 à 3 jours chez les enfants < 12 ans. Une activité > 10 UI/dL s'est par ailleurs maintenue à 7 jours pour la majorité des patients. Il est à noter qu'une activité transitoire du FVIII supérieure à la limite physiologique haute (> 150 UI/dL) a été observée dans les études XTEND-1 et XTEND-Kids chez plus de la moitié des patients, à plusieurs reprises pour la plupart d'entre eux. Des taux de FVIII très élevés (> 200 UI/dL) ont également été observés. Bien qu'aucun événement thrombotique n'ait pu être considéré comme étant attribuable à un taux élevé de FVIII, il existe des incertitudes quant à l'impact de ces niveaux transitoires de FVIII élevés sur le risque d'événements thromboemboliques, en particulier chez les patients plus âgés et souffrant de maladies cardiovasculaires. Il existe également

des incertitudes quant à l'impact de la demi-vie prolongée sur ce risque, potentiellement accru.

En pratique, en comparaison aux autres FVIII disponibles, ce profil pharmacocinétique permettra un espacement des injections IV, que ce soit en prophylaxie au long cours, dans la prise en charge des chirurgies ou dans le traitement des saignements (cf. RCP).

Toutefois, faute de données cliniques comparatives robustes permettant d'évaluer l'intérêt d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) par rapport aux autres concentrés facteurs VIII et à l'emicizumab sur des critères de morbi-mortalité, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée. On ne dispose notamment pas à ce jour de données permettant de conclure à une meilleure efficacité d'une prophylaxie hebdomadaire par ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) sur la prévention des saignements ou de l'arthropathie en comparaison à une prophylaxie bien conduite par l'emicizumab ou les facteurs VIII déjà disponibles qui ont déjà fait la preuve de leur grande efficacité. L'éventuel bénéfice d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) sur la qualité de vie en comparaison à la prise en charge habituelle n'est par ailleurs pas démontré et reste incertain, en particulier dans la prophylaxie au long cours puisque l'on dispose actuellement de l'emicizumab (injections sous-cutanées 1 à 4 fois/mois) et d'un FVIII dont l'administration peut être envisagée tous les 5 jours selon son RCP. De même, son impact sur le parcours de santé et/ou de vie du patient, notamment en chirurgie, reste à documenter.

En l'absence d'étude menée chez les PUPS (patients non préalablement traités), la prescription dans cette population devra être soumise à une surveillance particulière, eu égard au risque de développement d'inhibiteurs. A noter néanmoins qu'aucun développement d'inhibiteurs n'a été détecté durant les études cliniques conduites chez les patients préalablement traités par FVIII.

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport aux autres aux concentrés de FVIII disponibles. Compte tenu : – des résultats d'efficacité dans les 2 études pivots (XTEND-1 et XTEND-Kids) montrant une efficacité cliniquement pertinente d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) en prophylaxie hebdomadaire au long cours, avec un taux moyen de saignements traités annualisé inférieur à 1 dans les 2 études, ainsi que dans le traitement des saignements et la prise en charge péri-opératoire, – du profil de tolérance favorable d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) au sein de ces études, notamment en termes d'immunogénicité, – du profil pharmacocinétique favorable eu égard à sa demi-vie prolongée en comparaison aux autres FVIII, mais compte tenu également : – du caractère non randomisé et ouvert des études, – de l'absence de données robustes démontrant un bénéfice clinique avec ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) en comparaison aux alternatives disponibles (concentrés de FVIII pour la prophylaxie et le traitement des saignements, et emicizumab uniquement pour la prophylaxie), que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance, considérant :

	• les limites méthodologiques de la comparaison intra-patient d'une prophylaxie au long cours par efanesoctocog alfa versus une prophylaxie par d'autres FVIII (données historiques issues d'une étude observationnelle prospective préalable) réalisée dans l'étude XTEND-1, seule analyse comparative versus les alternatives prévue aux protocoles des 2 études pivot, • les faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes fournies versus FVIII et emicizumab en prophylaxie, – de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles, en particulier dans le cadre d'une prophylaxie au long cours dans un contexte où l'on dispose actuellement de l'emicizumab et d'un FVIII dont l'administration peut être envisagée tous les 5 jours selon son RCP, la Commission considère que ALTUVOCT 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI et 4000 UI (efanesoctocog alfa), poudre et solvant pour solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres concentrés de FVIII disponibles.
Population cible	La population cible peut être estimée à environ 7300 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	7
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2	Prise en charge actuelle	8
2.3	Couverture du besoin médical	11
3.	Synthèse des données	12
3.1	Données disponibles	12
3.2	Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1	Indication « prophylaxie des saignements »	13
3.2.2	Indication « traitement des saignements »	23
3.2.3	Données préliminaires d'extension : étude XTEND-ed (NCT04644575)	24
3.2.4	Qualité de vie	25
3.3	Profil de tolérance	25
3.3.1	Données issues du RCP	25
3.3.2	Données issues de l'étude XTEND-1	26
3.3.3	Données issues de l'étude XTEND-Kids	27
3.3.4	Données préliminaires issues de l'étude d'extension XTEND-ed	28
3.3.5	Données issues du PGR	29
3.4	Modification du parcours de soins	29
3.5	Programme d'études	30
4.	Discussion	30
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	33
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	33
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	35
5.3	Service Médical Rendu	35
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	36
5.5	Population cible	36
5.6	Demande de données	37
5.7	Autres recommandations de la Commission	37

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 – Novembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ALTUVOCT est indiqué dans toutes les tranches d'âge. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	efanesoctocog alfa (code ATC : B02BD02) ALTUVOCT 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre de 250 UI + 1 seringue préremplie en verre de 3 mL + 1 tige de piston + 1 adaptateur pour flacon + 1 set de perfusion (CIP : 34009 302 972 3 0) ALTUVOCT 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre de 500 UI + 1 seringue préremplie en verre de 3 mL + 1 tige de piston + 1 adaptateur pour flacon + 1 set de perfusion (CIP : 34009 302 972 4 7) ALTUVOCT 750 UI, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre de 750 UI + 1 seringue préremplie en verre de 3 mL + 1 tige de piston + 1 adaptateur pour flacon + 1 set de perfusion (CIP : 34009 302 972 6 1) ALTUVOCT 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre de 1 000 UI + 1 seringue préremplie en verre de 3 mL + 1 tige de piston + 1 adaptateur pour flacon + 1 set de perfusion (CIP : 34009 302 972 7 8) ALTUVOCT 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre de 2 000 UI + 1 seringue préremplie en verre de 3 mL + 1 tige de piston + 1 adaptateur pour flacon + 1 set de perfusion (CIP : 34009 302 972 8 5) ALTUVOCT 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre de 3 000 UI + 1 seringue préremplie en verre de 3 mL + 1 tige de piston + 1 adaptateur pour flacon + 1 set de perfusion (CIP : 34009 302 972 9 2) ALTUVOCT 4000 UI, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre de 4 000 UI + 1 seringue préremplie en verre de 3 mL + 1 tige de piston + 1 adaptateur pour flacon + 1 set de perfusion (CIP : 34009 302 973 0 8)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM (SOBI)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale : 17/06/2024 (procédure centralisée) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) – Statuts particuliers • Médicament orphelin (date octroi du statut : 28 juin 2019)

	• Accès compassionnel : 21 accès compassionnels ont été octroyés par l'ANSM
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement doit se faire sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie. La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'épisode hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient. <u>Traitement à la demande :</u> Qu'il s'agisse d'une hémorragie (début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal ; hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome ; hémorragie engageant le pronostic vital) ou d'une chirurgie (chirurgie mineure, dont extraction dentaire ; chirurgie majeure), la dose recommandée est 50 UI/kg (dose unique). <u>Prophylaxie :</u> La dose recommandée pour la prophylaxie de routine chez l'adulte et l'enfant est de 50 UI/kg une fois par semaine. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un facteur VIII de coagulation humain (ADNr) recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK). L'efanesoctocog alfa ou facteur VIII de coagulation recombinant fusionné au fragment Fc-facteur Von Willebrand (VWF)-protéine de fusion XTEN, est une protéine de fusion recombinante qui permet de remplacer temporairement le facteur VIII de coagulation manquant, qui est nécessaire à une hémostase efficace. Il s'agit du 1^{er} FVIII recombinant contenant 2 polypeptides XTEN.
Mécanisme d'action	L'efanesoctocog alfa est une protéine de FVIII conçue pour ne pas se lier au VWF endogène, de façon à s'affranchir de la limite de demi-vie imposée par les interactions FVIII-VWF. Le domaine D'D3 du VWF est la région qui interagit avec le FVIII. L'ajout du domaine D'D3 du VWF à la protéine de fusion rFVIII-Fc assure la protection et la stabilité du FVIII et évite les interactions entre le FVIII et le VWF endogène, ce qui permet de s'affranchir de la limitation de la demi-vie du FVIII imposée par la clairance du VWF. La région Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1) se lie au récepteur Fc néonatal (FcRn). Le FcRn fait partie d'une voie naturelle qui retarde la dégradation lysosomale des immunoglobulines en les remettant en circulation (recyclage) et en prolongeant ainsi la demi-vie plasmatique de la protéine de fusion. L'efanesoctocog alfa contient 2 polypeptides XTEN, qui augmentent davantage sa pharmacocinétique (PK). Le domaine FVIII B naturel (à l'exclusion de 5 acides aminés) est remplacé par le premier polypeptide XTEN, inséré entre les résidus d'acides aminés FVIII N745 et E1649 ; le second XTEN est inséré entre le domaine D'D3 et le fragment Fc.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de l'avis : – <u>En Europe</u> : prise en charge effective en Allemagne et demande de prise en charge cours dans l'indication de l'AMM au Royaume-Uni, en Allemagne aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. – <u>Aux Etats-Unis</u> : • AMM octroyée par le FDA, sous le nom de marque ALTUVIIIIO, le 22/02/2023 dans l'indication : « Chez l'adulte et l'enfant atteints d'Hémophilie A (déficit congénital en FVIII) : en prophylaxie de routine pour réduire la fréquence des épisodes de saignement ; en traitement à la demande et

	pour le contrôle des épisodes de saignement ; pour la gestion des saignements péri-opératoires » • Statut « Breakthrough Therapy » octroyé par le FDA en mai 2022
Rappel des évaluations précédentes	Refus d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 08/02/2024. ¹
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 9 octobre 2024. • Date d'adoption : 23 octobre 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 27 novembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée²

Description de la maladie

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

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

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

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

La gravité de la maladie est fortement corrélée à la sévérité du déficit : forme sévère (<1 UI/dL), forme modérée (1-5 UI/dL) ou forme mineure (6-40 UI/dL). Selon les données du réseau FranceCoag³, environ 30% des hémophiles A suivis en France présentent une forme sévère d'hémophilie.

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

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

¹ Haute Autorité de Santé - Décision n°2024.0046/DC/SEM du 8 février 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité ALTUVOCT (Efanesoctocog alfa) (has-sante.fr)

² Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (CRH). Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS) Hémophilie. 2023.

³ Réseau FranceCoag - Statistiques Nationales au 27/11/2023.

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 1/5 000 chez les hommes. Selon les données du réseau FranceCoag³, 7 301 patients avec hémophilie A étaient suivis dans le Réseau français au 27/11/2023, dont environ un tiers (29% soit environ 2 128 patients) avec une forme sévère, 12% une forme modérée (883 patients suivis) et 59% une forme mineure (soit environ 4 290 patients).

2.2 Prise en charge actuelle

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les CCP dans le périmètre de l'évaluation correspondent aux autres traitements et prophylaxies des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux 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
Traitement et prophylaxie				
Facteurs VIII recombinants				
KOGENATE BAYER (octocog alfa) Bayer Healthcare	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	01/07/2015 (Réévaluation du SMR)	Important	Sans objet
HELIXATE NEXGEN (octocog alfa)		01/07/2015	Important	Sans objet

CSL Behring		(Réévaluation du SMR)		
ADVATE (octocog alfa) Baxter		16/06/2004 (Inscription)	Important	ASMR V vs autres facteurs VIII recombinants
		18/01/2006 (Extension chez l'enfant < 6 ans)	Important	ASMR V vs autres facteurs VIII recombinants
REFACTO AF (morococog alfa) Pfizer		07/07/1999 (Inscription REFACTO) 29/04/2009 (Inscription REFACTO AF)	Important	Sans objet
NOVOEIGHT (turoctocog alfa) Novo Nordisk	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Peut être utilisé à tout âge.	02/04/2014 (Inscription)	Important	ASMR V vs autres traitements disponibles
NUWIQ (simococog alfa) Octapharma		22/07/2015 (Inscription)	Important	ASMR V vs autres traitements disponibles
IBLIAS (octocog alfa) CSL Behring		14/12/2016 (Inscription)	Important	ASMR V vs autres traitements disponibles
KOVALTRY (octocog alfa) Bayer Healthcare		14/12/2016 (Inscription)	Important	ASMR V vs autres traitements disponibles
AFSTYLA (lonococog alfa) CSL Behring		05/07/2017 (Inscription)	Important	ASMR V vs autres traitements disponibles
ELOCTA (efmorococog 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 vs autres traitements disponibles

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 d'un complément de gamme)	Important	ASMR V vs autres présentations
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 vs autres concentrés de facteurs VIII disponibles

Prophylaxie uniquement

Thérapie génique

ROCTAVIAN (Valoctogene roxaparavec) BioMarin	Traitement de l'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs	19/07/2023 Inscription	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (concentrés de FVIII et emicizumab)
--	---	---------------------------	-----------	--

	du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5).			
Anticorps monoclonal humanisé				
HEMLIBRA (emicizumab) Roche	Prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) : – avec inhibiteurs anti-facteur VIII – sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont : • une forme sévère (FVIII < 1 %) • une forme modérée (FVIII ≥ 1 % et ≤ 5 %) avec un phénotype hémorragique sévère. Hemlibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.	11/07/2018 (Inscription chez les patients avec inhibiteurs anti-facteur VIII et forts répondeurs)	Important	ASMR II vs agents by-passants (FEIBA et NOVOSEVEN)
		02/10/2019 (Extension chez les patients sans inhibiteurs anti-facteur VIII et forme sévère)	Important	ASMR IV vs concentrés de FVIII
		10/05/2023 (Extension chez les patients sans inhibiteurs anti-facteur VIII et forme modérée avec un phénotype hémorragique sévère)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (concentrés de FVIII)

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

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

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements préventifs et curatifs plus efficaces, mieux tolérés et permettant d'améliorer la qualité de vie et le parcours de soin des patients.

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

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

⁶ Avis du 28 mai 2014 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT13234_VONCENTO_INS%20COLL_CT13234_Avis2_POST_Audition.pdf

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

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

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

Les patients des 2 études XTEND ont ensuite été inclus dans une étude d'extension en ouvert (étude XTEND-ed) dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme d'efanesoctocog alfa. Cette étude est toujours en cours (fin prévue en 2027) et une extraction des premiers résultats à titre informatif a été fournie par le laboratoire.

Le laboratoire a également fourni les résultats de **comparaisons indirectes non publiées** ayant comparé l'efficacité chez l'adulte d'une prophylaxie au long cours par efanesoctocog alfa à celle de 8 autres traitements (emicizumab, 6 autres facteurs VIII recombinants : rurioctocog alfa pegol, efmoroctocog alpha, turoctocog alfa pegol, damoctocog alfa pegol, octocog alfa (KOVALTRY), octocog alfa (ADVATE) et valoctocogene roxaparvovec). Aucune de ces comparaisons ne sera décrite dans cet avis en raison de leurs faiblesses méthodologiques et des incertitudes sur les résultats qui en découlent. En particulier, pour l'ensemble de ces comparaisons et en raison de l'absence d'un bras comparateur commun entre les études sélectionnées, les effets des traitements évalués n'ont pu être comparés qu'en utilisant des méthodes non-ancrées (MAIC pour la plupart sur données agrégées et score de propension pour une comparaison sur données individuelles) ajustées sur certaines caractéristiques cliniques et démographiques à l'inclusion. Or, les comparaisons non ancrées sont intrinsèquement associées à de nombreuses hypothèses, notamment en termes d'échangeabilité des groupes sur les facteurs pronostiques et modificateurs d'effet, ne pouvant pas être toutes vérifiées, et de fortes incertitudes, d'autant plus que les tailles effectives d'échantillons étaient faibles avec des réductions pouvant atteindre plus 70% de la taille initiale de l'échantillon.

⁸ Von Drygalski A et al; XTEND-1 Trial Group. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. N Engl J Med. 2023.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Indication « prophylaxie des saignements »

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

Objectif et schéma de l'étude

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

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

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

L'étude comportait 3 périodes :

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

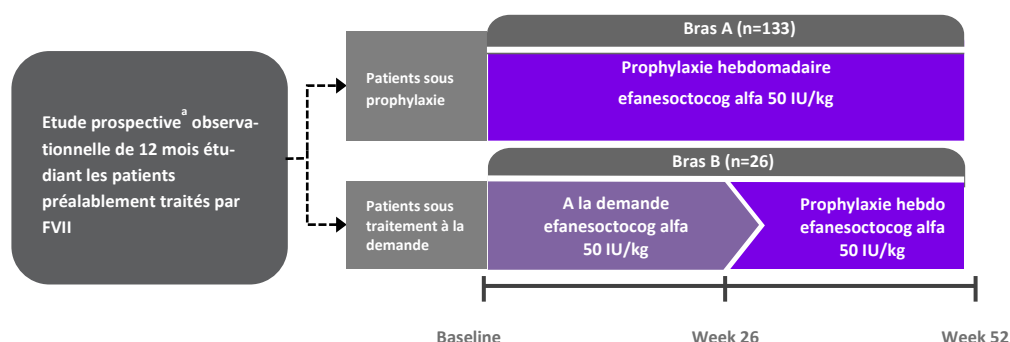


Figure 1 : Schéma de l'étude XTEND-1

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

L'étude a débuté le 19/11/2019 (1er patient inclus) et s'est terminée le 03/02/2022 (dernière visite du dernier patient).

⁹ Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov : NCT04161495

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

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

Traitements reçus

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

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

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

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

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

Population de l'étude

Effectifs

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

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

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

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

- d'avoir une puissance de 90% pour la limite supérieure de l'IC unilatéral de 97,5% pour exclure un TSA supérieur à 6, en considérant qu'un effet thérapeutique cliniquement significatif pouvait être revendiqué si la limite supérieure de l'intervalle de confiance du TSA estimé était ≤ 6 (d'après des simulations réalisées sur un modèle de régression binomiale négatif avec un TSA moyen de 2,9 et un facteur de dispersion de 2,3, valeurs issues d'un essai de phase III sur les FVIII).
- de suivre au moins 104 patients avec une exposition d'au moins 50 jours à efanesoctocog alfa. Si ≤ 2 patients sur 104 patients évaluable développaient un inhibiteur, alors la limite supérieure de l'IC95% excluait 6,8%, seuil déterminé par la FDA en 2003.

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

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

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

Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

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

Tous les patients avaient une hémophilie A sévère. La majorité des patients (n=125/159 ; 78,6 %) n'avait pas d'antécédents familiaux d'inhibiteur du FVIII.

Dans le groupe A prophylaxie :

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

Traitements antérieurs dans le groupe A prophylaxie

Tous les patients inclus dans le groupe A étaient déjà sous prophylaxie avant l'entrée dans l'étude, dont 80,3% (n=106/133) depuis plus de 12 mois. La fréquence d'administration de leur prophylaxie était de 2x/semaine pour 37,6% des patients, 3x/semaine pour 19,5% et tous les 2 jours pour 18,0%. Une minorité recevait déjà une prophylaxie hebdomadaire (4,5%) ou tous les 5 jours (3,8%).

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

Durée et modalités de traitement dans l'étude

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

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

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

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

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

Critères de jugement

Critère de jugement principal

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

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

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

Critères de jugement secondaires

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

- **Comparaison intra-individuelle des TSA moyens appariés** dans le groupe A « prophylaxie » : **non-infériorité** versus TSA traités historique sous prophylaxie par FVIII, avec une marge de non-infériorité fixée à 4
- **Comparaison intra-individuelle des TSA moyens appariés** dans le groupe A « prophylaxie » : **supériorité** versus TSA traités historique sous prophylaxie par FVIII
- Evolution du score de santé physique Haem-A-QoL¹⁵ allant de 0 à 100 (uniquement si patients âgés $\geq$ 17 ans) entre la semaine 52 et l'inclusion (groupe A « prophylaxie »)
- Evolution du score maximal PROMIS Intensité de la douleur 3a¹⁶ les 7 derniers jours allant de 1 à 5 (groupe A « prophylaxie »)
- Evolution du score de santé articulaire « *Hemophilia Joint Health Score* » (HJHS17¹⁷) entre la semaine 52 et l'inclusion (groupe A « prophylaxie »)

Les données de l'étude observationnelle prospective 242HA201/OBS16221 préalable à XTEND-1 ont été utilisées en tant que données historiques de contrôle pour réaliser les comparaisons

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

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

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

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

intra-individuelles des TSA entre la période de traitement prophylactique hebdomadaire par efanesoctocog alfa et la période antérieure de traitement prophylactique par FVIII. Ces comparaisons intra-individuelles ont été réalisées sur la population Per-Protocol et sur la population FAS (analyse supportive) :

- Les comparaisons portaient sur les patients du groupe A « prophylaxie » qui avaient au moins 6 mois de participation dans l'étude et au moins 6 mois de données historiques sur le traitement prophylactique recueillies dans l'étude observationnelle 242HA201/OBS16221.
- **La non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'IC unilatéral à 97,5 % était inférieure à 4 (population PP).** La marge de non-infériorité a été estimée sur la base de l'effet de traitement connu entre le traitement à la demande et le traitement prophylactique. Une méta-analyse des études d'enregistrement de phase 3 pour les autres FVIII recombinants comprenant à la fois des groupes de traitement à la demande et de traitement prophylactique a été réalisée.¹⁸
- Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité était testée à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative. **La supériorité était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % du rapport des TSA appariés était inférieure à 1 (population FAS).**

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

Amendements au protocole

Le protocole initial a été modifié à plusieurs reprises en cours d'étude, avant le gel de la base de données, avec notamment l'ajout d'une méthode statistique permettant le contrôle de l'inflation du risque alpha pour les tests portant sur les critères secondaires.

Résultats sur le critère de jugement principal

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

Dans le groupe A prophylaxie également :

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

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

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

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

Ces analyses n'ont pas inclus l'ensemble des patients du groupe A, conformément au plan d'analyse statistique (75 patients du groupe A devaient être inclus dans l'étude XTEND-1 pour permettre de réaliser ces comparaisons) :

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

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

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

Score Haem-A-QoL Santé physique et score maximal PROMIS intensité de la douleur 3a les 7 derniers jours (groupe A prophylaxie)

- Le questionnaire Haem-A-QoL n'était adressé qu'aux patients de 17 ans et plus (n=104/133). Au total, l'analyse a porté sur 94,2% (n=98/104) de cette population, soit 73,7% (n=98/133) des patients inclus dans le groupe prophylaxie. Une amélioration moyenne de -6,74 points (IC95% [-10,13 ; -3,36] ; p = 0,0001) entre l'inclusion et la semaine 52 a été démontrée, avec un score moyen respectivement de 37,02 (±23,83) versus 29,66 (±23,40).
- Le questionnaire PROMIS intensité de la douleur 3a les 7 derniers jours était adressé à l'ensemble des patients. Au total, l'analyse a porté sur 89,5% (n=119/133) des patients inclus dans le groupe prophylaxie. Une amélioration moyenne de -0,21 points (IC95% [-0,41 ; -0,02] ; p = 0,028) entre l'inclusion et la semaine 52 a été démontrée, avec un score moyen respectivement de 2,47 (±1,15) versus 2,21 (±1,21).

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

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

Résultats exploratoires

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

Quatorze (n=14) interventions chirurgicales majeures ont été réalisées chez 13 patients (12 dans le groupe A et 1 dans le groupe B, 1 patient a subi 2 interventions). L'évaluation a été réalisée sur 12

interventions (exclusion de 2 interventions chez 2 patients du groupe A réalisées après l'administration de la dernière dose d'efanesoctocog alfa).

L'investigateur a considéré que la réponse hémostatique au efanesoctocog alfa était excellente pour les 12 interventions (100%). Onze des 12 interventions ont nécessité une seule injection pré-opératoire d'efanesoctocog alfa.

Taux d'activité du FVIII

Un total de 103 sur 133 patients disposait de données d'activité du FVIII à 7 jours de la dernière injection d'efanesoctocog alfa.¹⁹ Parmi eux, 102 (99%) avaient des taux moyens d'activité du FVIII > 5% à cette date, dont 86 (83,5%) un taux moyen > 10% et 1 patient avec un taux moyen compris entre 1 et 5%.

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

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

Objectif et schéma de l'étude

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

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

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

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

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

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

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

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

²⁰ Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov : NCT04759131.

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

Traitements reçus

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

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

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

Population de l'étude

Effectifs

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

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

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

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

Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

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

A l'inclusion, 71 patients (95,9%) avaient une activité du FVIII < 1% (historique, documentée) et les 3 patients restants avaient des taux de FVIII < 1% lors de la visite de dépistage et un génotype connu pour produire une hémophilie A sévère. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 0,50 ans, allant de 0 à 4 ans.

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

Au cours des 12 mois précédant l'inclusion :

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

- Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques articulaires était de 1,1 ($\pm 3,9$).

Traitements antérieurs

Tous les patients recevaient une prophylaxie par FVIII à l'inclusion à l'exception d'un patient de la cohorte 6 à < 12 ans qui était traité à la demande.

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

Durée et modalités de traitement dans l'étude

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

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

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

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

Critères de jugement

Les analyses conduites sont uniquement descriptives.

Critère de jugement principal

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

Critères de jugement secondaires

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

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

Résultats d'efficacité exploratoires

Taux annualisé de saignements traités

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

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

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

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

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

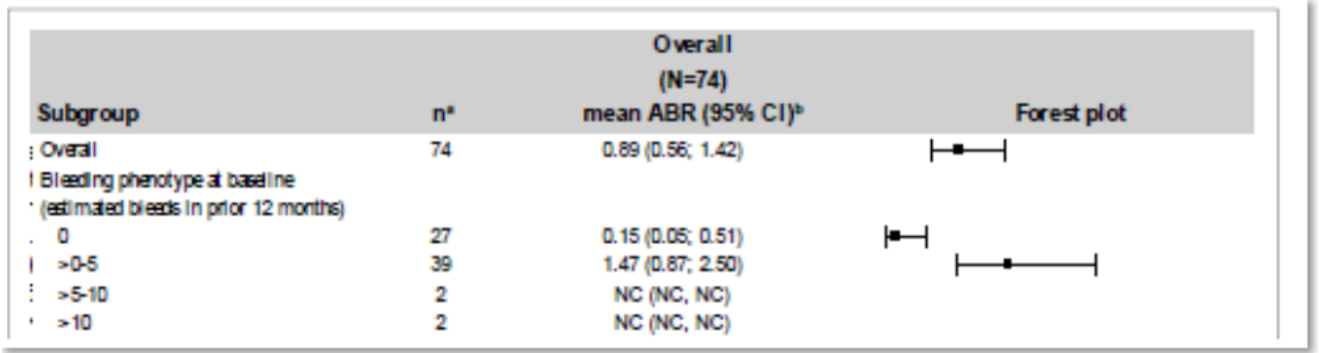


Figure 2 : Etude XTEND-Kids : forest-plot du TSA dans les analyses en sous-groupe

Niveaux d'activité du FVIII

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2.2 Indication « traitement des saignements »

Les résultats disponibles dans cette indication sont uniquement descriptifs.

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

Au total, 362 saignements ayant nécessité l'administration d'efanesoctocog alfa ont été rapportés, dont **94 saignements intercurrents sous prophylaxie par efanesoctocog alfa (86 dans le groupe A et 8 dans le groupe B lors de la période sous prophylaxie) et 268 saignements dans le groupe B lors de la période à la demande.**

Tous les épisodes de saignement sauf 1 (99,7%) ont pu être contrôlés par ≤ 2 injections avec 96,7% épisodes contrôlés par 1 seule injection. Aucun épisode n'a nécessité plus de 3 injections pour être contrôlé. La dose totale moyenne était de 51,18 UI/kg.

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

La quasi-totalité des saignements dans le groupe B lors de la période à la demande ont été contrôlés par une seule injection d'efanesoctocog alfa (97,4% (n=261/268)) et les 7 autres épisodes n'ont nécessité qu'une seule injection supplémentaire. La dose totale moyenne était 51,74 UI/kg.

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

- Groupe A : bonne ou excellente pour 82,2% (n=60/73) des injections pour lesquelles l'information était disponible (évaluation non disponible pour 20,7% des injections (n=19/92)), modérée pour 13,7% et absente dans 3 cas ;
- Groupe B sous prophylaxie : bonne ou excellente pour 100% des injections pour lesquelles l'information était disponible (évaluation non disponible pour 25,0% (n=2/8)).
- Groupe B à la demande : bonne ou excellente pour 98,4% (n=251/255) des injections pour lesquelles l'information était disponible (évaluation non disponible pour 7,3% (n=20/275)) et modérée pour 1,6%.

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

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

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

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

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

3.2.3 Données préliminaires d'extension : étude XTEND-ed (NCT04644575)

Les résultats disponibles sont uniquement descriptifs et présentés à titre informatif.

XTEND-ed est une étude d'extension, de phase III, multicentrique, ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme du traitement par efanesoctocog alfa (jusqu'à 4 ans). L'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire. Cette étude comportait 3 bras et les patients ayant terminé les études pivot XTEND-1 ou XTEND-Kids pouvaient être inclus dans le bras A afin de poursuivre une prophylaxie par efanesoctocog alfa. A noter que les patients du bras B qui étaient traités à la demande (patients chinois) et ceux du bras C (patients devant subir une chirurgie programmée) pouvaient intégrer le bras A à l'issue de 52 semaines de traitement.

Seules les données issues du bras A ont été fournies par le laboratoire (seules données disponibles à la date de soumission du dossier). A la date de gel de base du 8/06/2023, un total de 217 patients hémophiles A avaient été inclus dans le bras A pour poursuivre une prophylaxie par efanesoctocog à 50 UI/kg/semaine (inclusion du 1^{er} patient le 23 février 2021), dont 146 issus de l'étude XTEND-1 et 71 de l'étude XTEND-Kids (n=35 < 6 ans et n=36 de 6 à < 12 ans). L'âge moyen des patients inclus à partir de XTEND-1 était de 37 ans et l'âge moyen des patients inclus à partir de XTEND-Kids était de 7,7 ans.

Au moment de l'analyse, 9/217 (4,1%) patients du bras A avaient arrêté l'étude (8/146 soit 5,4% issus de l'étude XTEND-1 et 1/71 soit 1,4% issus de l'étude XTEND-kids) pour cause :

- d'utilisation d'un traitement concomitant non autorisé dans l'étude, en raison d'un besoin médical déterminé par l'investigateur (n=4)
- de retrait de consentement (n=3)
- d'événement indésirable (n=1)
- autre (n=1)

Pour rappel, la durée moyenne de traitement dans les études pivots étaient de 49,64 semaines dans l'étude XTEND-1 et 51,08 semaines dans l'étude XTEND-kids.

La durée moyenne (ET) de traitement dans cette étude d'extension (calculée à partir de la date de la 1^{ère} administration jusqu'à la date de la dernière) a été de 82,52 (14,7) semaines pour les patients issus de l'étude XTEND-1 et 36,23 (14,25) semaines pour les patients issus de l'étude XTEND-kids (32,22 (13,43) dans la cohorte < 6 ans et 40,13 (14,12) dans la cohorte 6 à < 12 ans).

Les résultats préliminaires semblent conforter les résultats obtenus dans les deux études pivots, avec un TSA moyen (IC) estimé < 1 chez les patients issus de ces études.

A noter que seules les données au cut-off du 17/01/2023 avaient été transmises et ont été analysées par l'EMA dans le cadre de l'obtention de l'AMM.

3.2.4 Qualité de vie

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

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

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

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues du RCP

Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (se manifestant par des symptômes tels que : un angio-œdème, une sensation de brûlure et de piquûre au site d'injection, des frissons, des bouffées vasomotrices, une urticaire généralisée, des céphalées, une urticaire, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées dans de rares cas et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez les patients atteints d'hémophilie A traités par le facteur VIII, y compris par ALTUVOCT (voir rubrique 5.1 du RCP). La présence de ces inhibiteurs peut se manifester par une réponse clinique insuffisante. Il est alors recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Liste des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables a été établie sur la base des études cliniques de phase 3 menées chez 277 patients préalablement traités (PPT) atteints d'hémophilie A sévère, dont 161 (58,2 %) adultes (18 ans et plus), 37 (13,4 %) adolescents (12 à < 18 ans) et 79 (28,5 %) enfants de moins de 12 ans.

Des effets indésirables ont été signalés chez 111 (40,1 %) des 277 patients traités dans le cadre d'une prophylaxie de routine ou d'un traitement à la demande. Ces effets indésirables sont les suivants :

- EI très fréquents ($\geq 1/10$) : céphalées²⁴ et arthralgies ;

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

- EI fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : vomissements, eczéma, rash²⁴, urticaire²⁴, douleurs dans les extrémités, douleurs dorsales et fièvre ;
- EI peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : réaction au site d'injection²⁴.

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

Immunogénicité

L'immunogénicité a été évaluée au cours des études cliniques menées avec ALTUVOCT (efanesoc-tocog alfa) chez des adultes et des enfants préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère. Aucun développement d'inhibiteurs d'ALTUVOCT (efanesoc-tocog alfa) n'a été détecté durant les études cliniques.

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

3.3.2 Données issues de l'étude XTEND-1

La population de tolérance est constituée des 159 patients inclus ayant reçu au moins une injection d'efanesoc-tocog alfa. Cent cinquante-quatre patients (n=154, 96,9%) ont été traités pendant au moins 26 semaines et 98 (61,6 %) patients pendant au moins 52 semaines. L'exposition moyenne totale au traitement était de 48,4 jours (2 à 63) et 115 (72,3%) patients avaient au moins 50 jours d'exposition.

Événements indésirables (EI) les plus fréquents

Sur les 159 patients de la population de tolérance, 77,4% (n=123/154) ont rapporté au moins un EI avec un total de 394 EI déclarés : 81,2% des patients du groupe A sous prophylaxie et 46,2% de ceux du groupe B traités à la demande. Les EI les plus fréquents ont été ($> 5\%$ des patients dans l'un des groupes) :

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

EI grave (EIG)

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

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

Une arthropathie hémophilique a été rapportée chez 2 (1,3%) patients et tous les autres EIG ont été signalés chez 1 (0,6%) patient. Les EIG ont été évalués par l'investigateur comme non liés au traitement, à l'exception d'une diminution des lymphocytes CD4 chez un patient ayant des antécédents de VIH.

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

El conduisant à un arrêt de traitement

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

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

Immunogénicité

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

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

Autres événements d'intérêt particulier

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

3.3.3 Données issues de l'étude XTEND-Kids

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

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

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

Événements indésirables (EI) les plus fréquents

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

- 33 (86,8%) patients de la cohorte d'âge < 6 ans ont présenté 146 EI,
- 29 (80,6%) patients de la cohorte de 6 à < 12 ans ont présenté 108 EI,
- et un patient du sous-groupe ayant subi une intervention chirurgicale majeure a présenté un EI au cours de la période d'intervention/réadaptation

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

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5% des patients) ont été : test positif au SARS-CoV-2 et infections des voies respiratoires supérieures (14,9% chacun), pyrexie (12,2%), présence d'un COVID19 asymptomatique 19 (9,5%), gastroentérite virale, traumatisme crânien et rhinopharyngite (8,1% chacun), arthralgies, douleurs dans les extrémités et vomissements (6,8% chacun), contusion, diarrhée, infection virale et infection virale des voies respiratoires supérieures (5,4% chacun). La fréquence des céphalées était de 4,1%.

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

El grave (EIG)

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

Aucun EIG n'a entraîné le décès.

El conduisant à un arrêt de traitement

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

Immunogénicité

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

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

Autres événements d'intérêt particulier

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

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

3.3.4 Données préliminaires issues de l'étude d'extension XTEND-ed

Les données déposées par le laboratoire au cut-off du 08/06/2023 ne seront pas présentées car elles ne portent pas sur l'ensemble des patients inclus (uniquement ceux du bras A). D'après les données présentées dans l'EPAR, parmi les 213 patients inclus à la date de base de gel du 17/01/2023 :

- Aucun n'avait développé d'inhibiteur,
- 3 patients avaient rapporté un total de 5 événements de type thrombose vasculaire :

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

- 2 patients adultes du bras A (patients issus des études pivot) : un cas de thrombose veineuse profonde dans un contexte de fracture du fémur et un cas d'infarctus cérébral,
- 1 patient du bras B : trois événements thrombotiques survenus dans un contexte d'hémangiome.

3.3.5 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) (version 1.0, 25/03/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Développement d'inhibiteurs du FVIII
Risques importants potentiels	– Événements thromboemboliques vasculaires graves
Informations manquantes	– Sécurité chez les patients non traités antérieurement – Utilisation à long terme – Sécurité chez les patients âgés ≥ 65 ans

3.4 Modification du parcours de soins

Dans l'indication « prophylaxie »

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

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

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

Dans l'indication « traitement des saignements »

Pour le traitement des hémorragies les plus graves (hémarthrose étendue, hémorragie musculaire, hémorragie engageant le pronostic vital), le RCP d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) recommande une dose unique de 50 UI/kg puis l'administration de doses supplémentaires tous les 2 à 3 jours jusqu'à disparition du risque vital.

Avec les autres FVIII disponibles, leur RCP préconise :

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

Dans l'indication « chirurgie »

Pour les chirurgies mineures dont extraction dentaire, le RCP d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) recommande une dose unique de 50 UI/kg puis l'administration d'une dose supplémentaire de 30 à 50 UI/kg si nécessaire au bout de 2 à 3 jours.

Pour les chirurgies majeures, le RCP d’ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) recommande une dose unique de 50 UI/kg puis l’administration de doses supplémentaires de 30 à 50 UI/kg si nécessaire tous les 2 à 3 jours jusqu’à cicatrisation satisfaisante de la plaie.

Avec les autres FVIII disponibles, leur RCP préconise :

- Chirurgies mineures dont extraction dentaire : une 1^{ère} injection de 30 à 60 UI/kg à renouveler toutes les 12 à 24h jusqu’à cicatrisation.
- Chirurgies majeures : une 1^{ère} injection de 80 à 100 UI/kg à renouveler toutes les 8 à 24h jusqu’à cicatrisation satisfaisante de la plaie.

3.5 Programme d’études

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

➔ Dans l’indication évaluée

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

➔ Dans d’autres indications

Une étude (NCT04770935) visant à évaluer les paramètres pharmacocinétiques (PK), la tolérance et l’efficacité après une seule injection IV d’efanesoctocog alfa est prévue chez des adultes atteints de la maladie de Von Willebrand de type 2N et 3.

4. Discussion

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

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

- En prophylaxie hebdomadaire au long cours, avec un taux moyen de saignements traités annualisé (TSA) faible dans les 2 études (critère de jugement principal, 0,71 [IC95% : 0,52 ; 0,97]) dans XTEND-1 et 0,89 [IC95% : 0,56 ; 1,42]) dans XTEND-Kids), avec environ 64% des patients sans aucun saignement traité rapporté sur la période de traitement (maximum 52 semaines). A l’état d’équilibre une activité du FVIII normale à presque normale (> 40 UI/dL) était observée

pendant une moyenne de 3 à 4 jours après l'injection. Une comparaison intra-individuelle des TSA observés sous prophylaxie pendant et avant l'étude XTEND-1 a montré, dans un sous-groupe de 78 patients du groupe A « prophylaxie » ayant précédemment été traités au moins 6 mois par d'autres FVIII dans le cadre d'une étude observationnelle prospective préalable (OBS16221), une réduction des TSA sous prophylaxie par ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) par rapport à la prophylaxie par facteur VIII reçue avant l'étude (rapport des taux : 0,23 [IC95% : 0,13 ; 0,42] ; $p < 0,0001$) ;

- Dans le contrôle des saignements :
 - Intercurrents survenant sous prophylaxie par efanesoctocog alfa, avec une majorité contrôlée par une seule injection d'efanesoctocog alfa (94,2% (n=81/86) dans le bras sous prophylaxie de l'étude XTEND-1 et 81,3% (n=52/64) dans l'étude XTEND-Kids). Lorsque l'information était disponible, l'efficacité hémostatique a été jugée « bonne ou excellente » par le patient pour 82,2% (n=60/73) des injections dans l'étude XTEND-1 et pour 97,5% (n=39/40) dans l'étude XTEND-Kids ;
 - Chez les patients traités à la demande : 97,4% (n=261/268) des saignements ont été contrôlés par une seule injection d'efanesoctocog alfa et les 7 autres épisodes n'ont nécessité qu'une seule injection supplémentaire. Lorsque l'information était disponible, l'efficacité hémostatique a été jugée « bonne ou excellente » par le patient pour 98,4% (n=251/255) des injections.
- Dans la prise en charge péri-opératoire, la réponse hémostatique à la prophylaxie pré-opératoire en cas de chirurgie majeure a été jugée excellente par l'investigateur pour l'ensemble des interventions évaluées (n=12 dans XTEND-1 et n=2 dans XTEND-Kids).

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

Les effets indésirables les plus fréquents au cours des deux essais cliniques ont été les céphalées et les arthralgies. Le profil de tolérance semble similaire quelles que soient les tranches d'âge. Aucun inhibiteur n'a été détecté et il n'y a eu aucun EI grave de type réaction allergique ou événement thrombotique au cours de ces études pivot.

Ces résultats d'efficacité semblent confirmés par les données préliminaires de l'étude d'extension en ouvert (étude XTEND-ed). A la date de gel de base du 17/01/2023, aucun cas d'inhibiteur ni aucun cas grave de type réaction allergique n'avait été rapporté et 3 patients avaient rapporté un total de 5 événements thrombotiques (3 chez un même patient).

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

- Les deux études pivot conduites chez des patients hémophiles A sans inhibiteurs présentent des limites méthodologiques devant conduire à la prudence pour l'interprétation des résultats :
 - Le caractère non randomisé des études et l'absence de bras contrôle, qui limite le niveau de preuve des résultats mesurés en l'absence de prise en compte de l'évolution naturelle de la maladie, de l'effet de régression à la moyenne et de l'effet placebo,
 - Le caractère ouvert des études, source de biais notamment pour l'évaluation de critères de jugement en partie subjectifs ou déclaratifs tels que les taux de saignements et la qualité de vie. En effet, comme dans la grande majorité des études conduites dans l'hémophilie, bien qu'il soit pertinent de choisir comme critère de jugement de l'efficacité le taux de saignement, son évaluation comporte une part de subjectivité. On ne peut notamment exclure que les patients tendent à moins se traiter lorsqu'ils ont confiance en leur traitement. Cela est d'autant plus problématique lorsque ce sont les patients qui documentent eux-mêmes les saignements, certains pouvant notamment prendre pour un saignement ce qui est en réalité

une poussée d'arthrose. Le caractère ouvert fragilise encore davantage les analyses des critères de symptômes rapportés par le patient, qui reposent sur des critères de jugement entièrement subjectifs. Ainsi, bien que dans l'étude XTEND-1 l'évolution de la douleur et des scores de santé physique et articulaire ait été analysée dans le cadre d'une séquence hiérarchique prévue au protocole, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats observés, d'autant que l'on ne peut exclure un possible biais d'attrition (données manquantes) et que les différences minimales cliniquement pertinentes pour le patient n'ont pas été documentées par le laboratoire et sans groupe contrôle.

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

- Une activité transitoire du FVIII > 150 UI/dL (limite physiologique haute) a été observée chez de nombreux patients à différents moments dans les études XTEND-1 et XTEND-Kids, à savoir chez 69% (n=109/159) des adultes et adolescents et chez 52% (n=38/73) des enfants de moins de 12 ans. La plupart de ces adultes et adolescents avaient plus d'une mesure d'activité FVIII élevée. Des taux de FVIII très élevés (> 200 UI/dL) ont également été observés. Bien qu'aucun événement thrombotique n'a pu être considéré comme étant attribuable à un taux élevé de FVIII, l'EPAR mentionne qu'il existe des incertitudes quant à l'impact de ces niveaux transitoires de FVIII élevés sur le risque d'événements thromboemboliques, en particulier chez les patients plus âgés et souffrant de maladies cardiovasculaires. L'EPAR mentionne également qu'il existe des incertitudes quant à l'impact de la demi-vie prolongée sur ce risque, potentiellement accru.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites précédemment soulevées, l'impact supplémentaire d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) par rapport aux autres traitements disponibles (autres facteurs VIII et emicizumab) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients hémophiles A sans inhibiteurs 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

En 2023, la prophylaxie initiée précocement est le traitement de référence chez tous les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère, avec ou sans inhibiteur. Elle vise la prévention des hémarthroses spontanées, de l'arthropathie hémophilique et des saignements graves, telles que les hémorragies intracrâniennes.²

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

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

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

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

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

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

Place d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) dans la stratégie thérapeutique :

Chez les patients atteints d'hémophilie A, ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) est une nouvelle option thérapeutique de 1^{ère} intention :

- en prophylaxie des épisodes hémorragiques, au même titre que les autres concentrés de facteurs VIII disponibles et HEMLIBRA (emicizumab),
- dans le traitement des épisodes hémorragiques, au même titre que les autres concentrés de facteurs VIII.

Il convient de souligner que ce nouveau concentré de FVIII présente une demi-vie significativement prolongée en comparaison aux autres concentrés de FVIII déjà disponibles, avec une activité élevée et durable du facteur VIII. Ainsi, chez les patients recevant un traitement prophylactique hebdomadaire par ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) dans le cadre des études cliniques, à l'état d'équilibre, l'activité du facteur VIII s'est maintenue à un niveau normal ou proche de la normale (> 40 UI/dL) pendant une durée moyenne de 4 jours chez l'adulte et l'adolescent > 12 ans, et de 2 à 3 jours chez les enfants < 12 ans. Une activité > 10 UI/dL s'est par ailleurs maintenue à 7 jours pour la majorité des patients. Il est à noter qu'une activité transitoire du FVIII supérieure à la limite physiologique haute (> 150 UI/dL) a été observée dans les études XTEND-1 et XTEND-Kids chez plus de la moitié des patients, à plusieurs reprises pour la plupart d'entre eux. Des taux de FVIII très élevés (> 200 UI/dL) ont également été observés. Bien qu'aucun événement thrombotique n'ait pu être considéré comme étant attribuable à un taux élevé de FVIII, il existe des incertitudes quant à l'impact de ces niveaux transitoires de FVIII élevés sur le risque d'événements thromboemboliques, en particulier chez les patients plus âgés et souffrant de maladies cardiovasculaires. Il existe également des incertitudes quant à l'impact de la demi-vie prolongée sur ce risque, potentiellement accru.

En pratique, en comparaison aux autres FVIII disponibles, ce profil pharmacocinétique permettra un espacement des injections IV, que ce soit en prophylaxie au long cours, dans la prise en charge des chirurgies ou dans le traitement des saignements (cf. RCP).

Toutefois, faute de données cliniques comparatives robustes permettant d'évaluer l'intérêt d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) par rapport aux autres concentrés facteurs VIII et à l'emicizumab sur des critères de morbi-mortalité, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée. On ne dispose notamment pas à ce jour de données permettant de conclure à une meilleure efficacité d'une prophylaxie hebdomadaire par ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) sur la prévention des saignements ou de l'arthropathie en comparaison à une prophylaxie bien conduite par l'emicizumab ou les facteurs VIII déjà disponibles qui ont déjà fait la preuve de leur grande efficacité. L'éventuel bénéfice d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) sur la qualité de vie en comparaison à la prise en charge habituelle n'est par ailleurs pas démontré et reste incertain, en particulier dans la prophylaxie au long cours puisque l'on dispose actuellement de l'emicizumab (injections sous-cutanées 1 à 4 fois/mois) et d'un FVIII dont l'administration peut être envisagée tous les 5 jours selon son RCP. De même, son impact sur le parcours de santé et/ou de vie du patient, notamment en chirurgie, reste à documenter.

En l'absence d'étude menée chez les PUPS (patients non préalablement traités), la prescription dans cette population devra être soumise à une surveillance particulière, eu égard au risque de

développement d'inhibiteurs. A noter néanmoins qu'aucun développement d'inhibiteurs n'a été détecté durant les études cliniques conduites chez les patients préalablement traités par FVIII.

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 constitutionnelle de transmission récessive liée au chromosome X et résultant d'un déficit en facteur de coagulation VIII. Elle se caractérise principalement par des hémorragies articulaires (hémarthroses) et musculaire(hématomes) spontanées ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme. Cette pathologie est généralement grave, pouvant menacer le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament de substitution à visée curative et préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important compte tenu notamment des résultats d'efficacité d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) dans les études XTEND-1 et XTEND-Kids en prophylaxie hebdomadaire au long cours, dans le traitement des saignements et dans la prise en charge péri-opératoire, et de son profil de tolérance favorable.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au même titre que les alternatives disponibles (Cf 5.1), et ce en l'absence de données cliniques comparatives robustes permettant d'évaluer l'intérêt d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) par rapport à ces traitements.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage,

ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) 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 ALTUVOCT 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI et 4000 UI (efanesoctocog alfa), poudre et solvant pour solution injectable, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription ALTUVOCT 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI et 4000 UI (efanesoctocog alfa), poudre et solvant pour solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats d'efficacité dans les 2 études pivots (XTEND-1 et XTEND-Kids) montrant une efficacité cliniquement pertinente d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) en prophylaxie hebdomadaire au long cours, avec un taux moyen de saignements traités annualisé inférieur à 1 dans les 2 études, ainsi que dans le traitement des saignements et la prise en charge péri-opératoire,
- du profil de tolérance favorable d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) au sein de ces études, notamment en termes d'immunogénicité,
- du profil pharmacocinétique favorable eu égard à sa demi-vie prolongée en comparaison aux autres FVIII,

mais compte tenu également :

- du caractère non randomisé et ouvert des études,
- de l'absence de données robustes démontrant un bénéfice clinique avec ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) en comparaison aux alternatives disponibles (concentrés de FVIII pour la prophylaxie et le traitement des saignements, et emicizumab uniquement pour la prophylaxie), que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance, considérant :
 - les limites méthodologiques de la comparaison intra-patient d'une prophylaxie au long cours par efanesoctocog alfa versus une prophylaxie par d'autres FVIII (données historiques issues d'une étude observationnelle prospective préalable) réalisée dans l'étude XTEND-1, seule analyse comparative versus les alternatives prévue aux protocoles des 2 études pivot,
 - les faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes fournies versus FVIII et emicizumab en prophylaxie,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles, en particulier dans le cadre d'une prophylaxie au long cours dans un contexte où l'on dispose actuellement de l'emicizumab et d'un FVIII dont l'administration peut être envisagée tous les 5 jours selon son RCP,

la Commission considère que ALTUVOCT 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI et 4000 UI (efanesoctocog alfa), poudre et solvant pour solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres aux concentrés de FVIII disponibles.

5.5 Population cible

La population cible d'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) correspond aux patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) pour lesquels une prophylaxie ou un traitement des épisodes hémorragiques est indiquée.

La prévalence de l'hémophilie A en Europe est estimée à environ 1/5 000 chez les hommes. Selon les données du réseau FranceCoag, 7 301 patients avec hémophilie A étaient suivis dans le Réseau français au 30/08/2023, dont 29% avec une forme sévère, 12% une forme modérée et 59% une forme mineure. L'ensemble de ces patients sont susceptibles de recevoir un concentré de facteur VIII tel qu'ALTUVOCT (efanesoctocog alfa).

La population cible peut être estimée à environ 7300 patients.

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.