

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ELOCTA (efmoroctocog alfa), facteur VIII

Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux autres facteurs VIII de coagulation en prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie A

L'essentiel

- ▶ ELOCTA a l'AMM dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Il est indiqué dans tous les groupes d'âges.
- ▶ Il s'agit d'un FVIII recombinant à demi-vie prolongée
- ▶ En l'absence de comparaison directe, les études ne permettent pas de conclure sur son éventuel bénéfice par rapport aux autres FVIII disponibles en termes de réduction des saignements ou de fréquence d'injections, en particulier chez le jeune enfant.

Stratégie thérapeutique

- L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de prévenir et de contrôler précocement les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme.
- Le traitement de première intention de l'hémophilie A est substitutif et repose sur l'administration de concentrés de facteur VIII de coagulation. Ils peuvent être administrés :
 - en prévention des saignements : en prophylaxie primaire chez les enfants hémophiles sévères avant l'âge de deux ans et avant la survenue de la deuxième hémarthrose, en prophylaxie secondaire (à long terme ou périodique) après la survenue de la deuxième hémarthrose, ou en cas de chirurgie ou d'actes invasifs (selon la sévérité et le risque hémorragique attendu),
 - en curatif (traitement « à la demande ») lors de la survenue d'un accident hémorragique non contrôlable par les moyens hémostatiques locaux ou ne relevant pas d'un traitement par la desmopressine ou l'acide tranexamique.
- Chez les enfants présentant une hémophilie sévère, le traitement prophylactique est le traitement de référence, qui a pour principal inconvénient son poids thérapeutique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

ELOCTA est un des concentrés de facteur VIII de première intention dans la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques de l'hémophilie A.

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance d'ELOCTA ont été évaluées chez des patients hémophiles A atteints d'une forme sévère, âgés de 1 à 65 ans, tous préalablement traités par un facteur VIII et sans antécédent d'inhibiteurs. Elles n'ont pas été comparées à celles d'autre facteur VIII. L'efficacité hémostatique d'ELOCTA a été évaluée en prophylaxie (à long terme et en situation chirurgicale) ainsi qu'en traitement à la demande dans deux études de phase III. Dans l'étude menée chez 165 patients âgés de 12 à 65 ans :
 - Selon le bras de traitement, les patients ont reçu une prophylaxie au long cours individualisée (initialement 25 UI/kg au jour J1 et 50 UI/kg au jour J4 (soit deux fois par semaine) puis les doses ont été ajustées selon les données pharmacocinétiques et cliniques entre 25 et 65 UI/kg tous les 3 à 5 jours) ou hebdomadaire (65 UI/kg une fois par semaine), ou ont été uniquement traités à la demande lors d'épisodes hémorragiques (10 à 50 UI/kg par injection);

- Le taux annualisé d'hémorragies moyen a été inférieur chez les patients recevant un traitement prophylactique individualisé par rapport à ceux uniquement traités à la demande : 2,91 versus 37,25 ($p < 0,001$);
- Sous prophylaxie individualisée l'intervalle médian entre deux injections a été de 3,51 jours (2,9 à 5,0) ;
- 97,8% des épisodes hémorragiques survenus au cours de l'étude ayant nécessité l'administration d'ELOCTA ont été contrôlés par une à deux injections et une dose médiane totale de 28,23 UI/kg ;
- L'efficacité prophylactique d'ELOCTA en situation chirurgicale a été jugée excellente pour 8 interventions ou bonne pour une intervention sur l'ensemble des chirurgies majeures réalisées ($n=9$) ;
- L'efficacité du schéma prophylactique en une seule injection hebdomadaire est apparue moindre que celle de la prophylaxie individualisée, raison pour laquelle ce schéma n'a pas été validé par l'AMM.
- Dans l'étude menée chez l'enfant de moins de 12 ans (71 enfants âgés de 1 à 11 ans) :
 - Tous ont reçu un traitement prophylactique à long terme instauré à la dose de 25 UI/kg au jour J1 et 50 UI/kg à J4 (soit deux fois par semaine), qui a ensuite pu être ajusté selon les données pharmacocinétiques et cliniques (dose maximale de 80 UI/kg tous les 2 jours);
 - Le taux annualisé médian d'hémorragies a été de 1,96 dans l'ensemble de la population : 0,00 (IQR [0,0 ; 3,96]) pour les enfants de moins de 6 ans et 2,01 (IQR [0,0 ; 4,04]) pour les enfants entre 6 et 11 ans ;
 - Environ 53% ont rapporté au moins un saignement nécessitant l'administration d'ELOCTA. La majorité des saignements (93,0%) a été contrôlée par une ou deux injections d'ELOCTA et une dose totale médiane de 54,90 UI/kg ;
 - En l'absence de chirurgie majeure réalisée, l'efficacité en prophylaxie chirurgicale chez l'enfant n'a pas pu être évaluée.
- Le profil de tolérance est comparable chez l'enfant et l'adulte. Il n'a pas été rapporté de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, ni d'événement thromboembolique grave. Un cas d'apparition d'inhibiteurs transitoires, non confirmé lors des tests suivants, a été rapporté chez un adulte au cours des essais cliniques.
- Conclusion sur les essais cliniques :
 - Les schémas thérapeutiques utilisés dans les essais cliniques pour la prophylaxie diffèrent de ceux habituellement recommandés et pratiqués en France : doses par injection plus élevées que celles habituellement prescrites, augmentation des doses plutôt que rapprochement des injections en cas d'efficacité insuffisante, absence de paliers définis,...
 - En l'absence de comparaison directe, ces études ne permettent pas de conclure sur l'éventuel bénéfice apporté par ELOCTA par rapport aux autres FVIII disponibles en termes de réduction des saignements ou de fréquence d'injections, en particulier chez le jeune enfant.
 - Les doses par injections d'ELOCTA recommandées dans le RCP sont supérieures à celles recommandées pour les autres FVIII disponibles, ce qui pourrait augmenter le risque thromboembolique (pic du taux d'activité > 150 UI/dL après une injection de 65 UI/kg), en particulier chez les plus de 65 ans, non représentés dans les études.

Conditions particulières de prescription

- Prescription initiale hospitalière (semestrielle).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ELOCTA est important.
- ELOCTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres facteurs VIII de coagulation disponibles.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 17 février 2016 (CT-14817) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »