

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
17 février 2016

*Date d'examen par la Commission : 3 février 2016*

### *efmoroctocog alfa*

**ELOCTA 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) (CIP : 34009 550 158 0 2)

**ELOCTA 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) (CIP : 34009 550 158 1 9)

**ELOCTA 750 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) (CIP : 34009 550 158 2 6)

**ELOCTA 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) (CIP : 34009 550 158 3 3)

**ELOCTA 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) (CIP : 34009 550 158 4 0)

**ELOCTA 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) (CIP : 34009 550 158 5 7)

**ELOCTA 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) (CIP : 34009 550 158 7 1)

Laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

Code ATC (2015)	B02BD02 (Antihémorragique - Facteur VIII de la coagulation recombinant)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <b>Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ELOCTA est indiqué dans tous les groupes d'âges.</b> »

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<b>ELOCTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement et la prophylaxie de l'hémophilie A par rapport aux autres traitements disponibles.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>ELOCTA fait partie des concentrés de facteur VIII de première intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie A.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 19/11/2015 ELOCTA fait l'objet d'un PGR européen (cf. section 08.2.3)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé Médicament orphelin (désignation le 20 septembre 2010)
Classification ATC	2016 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres hémostatiques B02BD Facteurs de la coagulation sanguine B02BD02 facteur VIII de la coagulation recombinant (efmoroctocog alfa)

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité ELOCTA sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, nouveau concentré de facteur VIII de coagulation humain recombinant indiqué dans la prise en charge de l'hémophilie A. ELOCTA a obtenu le statut de médicament orphelin en septembre 2010.

ELOCTA est un nouveau concentré de FVIII recombinant délété du domaine B produit sur cellules hôtes d'origine humaine (cellules rénales embryonnaires humaines HEK293) dont le principe actif est l'efmoroctocog alfa. Il s'agit d'une protéine de fusion qui associe un facteur VIII recombinant à un fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1 recombinante. La technologie par protéine de fusion permet d'augmenter la demi-vie plasmatique du facteur VIII. ELOCTA est le premier FVIII à demi-vie prolongée<sup>1</sup> à avoir obtenu une AMM en Europe. La liaison de la région Fc de l'IgG1 au récepteur Fc néonatal (FcRn) retarde la dégradation lysosomale de l'efmoroctocog qui est maintenu dans la circulation sanguine plus longtemps par un phénomène de recyclage. Cette technologie est actuellement utilisée pour plusieurs médicaments dans d'autres domaines thérapeutiques.

Le développement de concentrés de FVIII à demi-vie prolongée vise à réduire la fréquence des perfusions et à maintenir des taux de FVIII, plus élevés, plus longtemps, ce qui pourrait contribuer à mieux prévenir les saignements en particulier articulaires et à améliorer la qualité de vie des patients.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

ELOCTA est indiqué dans tous les groupes d'âges. »

<sup>1</sup> Cf. RCP d'ELOCTA.

## 04 POSOLOGIE

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

### Patients non préalablement traités

La sécurité et l'efficacité d'ELOCTA chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Posologie

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.

Le nombre d'unités de facteur VIII Fc recombinant administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), conformément au standard actuel de l'OMS pour les produits contenant du facteur VIII. L'activité coagulante du facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport au Standard International du facteur VIII plasmatique).

Une UI d'activité du facteur VIII Fc recombinant correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans un mL de plasma humain normal.

### Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII Fc recombinant est basé sur des données empiriques selon lesquelles 1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dL. La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'Unités (UI) nécessaires = poids corporel (kg) × augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dL) × 0,5 (UI/kg par UI/dL)

La quantité administrée et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées selon l'efficacité clinique au cas par cas. On ne devrait pas observer de retard dans le délai d'obtention du pic d'activité.

En cas de survenue de l'un des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas être inférieure à l'activité plasmatique indiquée (en % de la normale ou en UI/dL) pendant la période correspondante. Le tableau 1 peut être utilisé pour établir la posologie lors d'épisodes hémorragiques et lors de chirurgies :

**Tableau 1 : tableau pour établir la posologie d'ELOCTA lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgies**

Degré d'hémorragie / Type d'intervention chirurgicale	Taux de Facteur VIII nécessaire (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures) / durée du traitement (jours)
<b>Hémorragie</b> Début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal	20-40	Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation <sup>1</sup> .
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à la disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë <sup>1</sup> .
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	60-100	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
<b>Chirurgie</b> Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	30-60	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.

<b>Chirurgie majeure</b>	80-100 (pré et postopératoire)	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures, selon les besoins, jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du facteur VIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL).
--------------------------	-----------------------------------	---

<sup>1</sup> Chez certains patients et dans certaines circonstances, l'intervalle entre les doses peut être prolongé jusqu'à 36 heures.

### Prophylaxie

Pour la prophylaxie à long terme, la dose recommandée est de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours. La dose peut être ajustée dans un intervalle de 25 à 65 UI/kg selon la réponse du patient (voir rubriques 5.1 et 5.2). Dans certains cas, en particulier chez les jeunes patients, il peut être nécessaire de raccourcir les intervalles entre les injections ou d'administrer des doses plus élevées.

### Surveillance thérapeutique

Au cours du traitement, il est conseillé d'effectuer un dosage approprié du taux de facteur VIII plasmatique par dosage chromométrique (test de coagulation en un temps) ou par dosage chromogénique afin de déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. La réponse au facteur VIII peut différer d'un patient à l'autre, entraînant des demi-vies et des récupérations variables. Chez les patients présentant une insuffisance pondérale ou un surpoids, il peut être nécessaire d'ajuster la dose définie selon le poids corporel. Dans le cas particulier d'interventions chirurgicales majeures, la surveillance précise du traitement de substitution par une mesure de l'activité coagulante plasmatique du facteur FVIII de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Lorsqu'un test de coagulation *in vitro* en un temps basé sur le temps de céphaline activé (TCA) est utilisé pour déterminer l'activité du facteur VIII dans les échantillons de sang des patients, les résultats concernant l'activité plasmatique du facteur VIII peuvent être significativement influencés par le type de réactif de TCA et par l'étalon de référence utilisés pour le test. Ce point est particulièrement important lors d'un changement de laboratoire et/ou de réactif utilisé pour le test.

### Population gériatrique

L'expérience chez les patients âgés de ≥ 65 ans est limitée.

### Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, une administration plus fréquente ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, les posologies recommandées sont les mêmes que chez l'adulte.

### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

ELOCTA doit être injecté par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes. Le débit d'administration devra être déterminé en fonction du niveau de confort du patient et ne devra pas dépasser 10 mL/min au maximum.

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>2,3,4</sup>

---

L'hémophilie A est une maladie de transmission héréditaire selon un mode récessif, liée au sexe (chromosome X), due à un déficit en facteur VIII. Elle survient quasi exclusivement chez les garçons et est transmise par les femmes (dites conductrices). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un allongement du temps de coagulation, confirmé par un taux abaissé de facteur VIII.

La sévérité clinique de l'hémophilie A dépend du taux plasmatique du facteur VIII : les formes sévères (<1 UI/dL), les formes modérées (1-5 UI/dL) et les formes mineures (6-40 UI/dL). Selon les données du réseau FranceCoag<sup>17</sup>, parmi les 5 400 patients hémophiles A suivis en France en septembre 2015, 33% avaient une forme sévère, 15% une forme modérée et 52% une forme mineure.

Les saignements les plus fréquents sont articulaires (hémarthroses pathognomoniques de l'hémophilie A) et musculaires (hématomes). L'évolution de l'hémophilie sévère non traitée est mortelle dans l'enfance ou l'adolescence. Peu ou insuffisamment traitée, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique (lésions cartilagineuses et osseuses, destructrices et irréversibles), source d'un handicap moteur très invalidant. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme (notamment crânien ou abdominal) ou chirurgie, si des mesures appropriées ne sont pas mises en œuvre pour contrôler le saignement.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme, et plus particulièrement de prévenir ou de ralentir l'apparition de l'arthropathie hémophilique, complication nécessitant un traitement orthopédique ou chirurgical. Cette prise en charge est basée sur le traitement substitutif qui consiste en l'administration intraveineuse de concentrés de facteur VIII. Grâce au traitement substitutif, la qualité de vie des patients atteints d'hémophilie A sévère est préservée par le contrôle rapide des douleurs liées aux saignements, voire leur prévention. L'évolution est d'autant plus favorable que le patient reçoit une thérapie substitutive précoce et bien adaptée à sa situation clinique.

Ces concentrés s'administrent « à la demande », lors de la survenue d'un accident hémorragique, ou bien en prophylaxie de façon continue, intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale.

Chez les enfants présentant une hémophilie sévère, le traitement prophylactique est le *traitement de référence*, qui a pour principal inconvénient son poids thérapeutique. La prophylaxie consiste en des injections préventives de facteur VIII, mono- ou pluri-hebdomadaires, dès la 1<sup>ère</sup> ou la seconde hémarthrose de préférence, administrées selon des paliers définis, en vue de prévenir tout saignement intra-articulaire et donc éviter l'apparition d'une arthropathie hémophilique. Il est recommandé d'instaurer une prophylaxie selon des modalités définies<sup>5</sup> et de la poursuivre au moins jusqu'à la fin de la croissance.

---

<sup>2</sup> Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatisque ou recombinante. Rapport AFSSAPS. 2006.

<sup>3</sup> Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). 2<sup>ème</sup> édition. 2012.

<sup>4</sup> Chambost H, et al. Actualité sur le risque de survenue d'inhibiteur à l'initiation du traitement par concentré de facteur VIII dans l'hémophilie A sévère. Revue d'oncologie hématologie pédiatrique (2015). <http://dx.doi.org/10.1016/j.oncohp.2015.03.002>.

<sup>5</sup> Recommandations COMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement de l'Hémophilie et des autres déficits en protéines de la coagulation). Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. 2006.

Chez certains patients adultes la prophylaxie peut être indiquée de manière intermittente ou continue pour limiter l'aggravation d'une arthropathie existante et améliorer la qualité de vie, mais l'intérêt de la prophylaxie systématique n'est pas établi.

En France<sup>17</sup>, la proportion de patients porteurs d'une hémophilie A sévère ou modérée sous prophylaxie a considérablement augmenté ces 10 dernières années. Pour les hémophiles A sévères, la proportion de patients de moins de 3 ans bénéficiant d'un régime prophylactique est ainsi passée de 13% en 1999-2001 à 38 % en 2009-2011 et celle des patients de 3 à 21 ans de 51 % à 86% sur la même période. Les patients atteints d'hémophilie mineure ne sont généralement pas concernés par ce type de prophylaxie au long cours.

Depuis la forte réduction du risque de transmission de maladies infectieuses avec l'utilisation des facteurs de coagulation recombinants, le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII est la complication la plus sévère du traitement, qui se manifeste par une réponse clinique insuffisante au traitement. Cette complication est plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères. Elle surviendrait chez près de 30 % des patients hémophiles sévères, en général dès les premières expositions au FVIII. En cas d'hémophilie A modérée ou mineure, elle serait plutôt de l'ordre de 5 à 10 %. Chez ces patients, la présence d'inhibiteurs peut aggraver l'hémophilie en neutralisant le facteur VIII endogène et ainsi rendre sévère le phénotype du patient.

Cette complication a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie. En cas d'épisode hémorragique chez les sujets avec inhibiteurs, l'utilisation de concentrés de facteur de coagulation VII activé ou de complexe prothrombique activé (agents dits « by-passant ») peut être une alternative au facteur VIII. En cas d'hémophilie A sévère avec inhibiteur, il est donc recommandé d'instaurer rapidement un protocole d'induction de tolérance immune (ITI) pour tenter d'éradiquer les anticorps inhibiteurs chez les patients nouvellement immunisés.

Le risque d'immunisation est multifactoriel, dépendant avant tout de l'ancienneté de l'exposition au facteur VIII : le risque est majeur chez les patients non préalablement traités jusqu'à la 20<sup>ème</sup> journée cumulée d'exposition au traitement (JCPA) tandis qu'il devient très faible au-delà de 150 JCPA. Près de 95 % des inhibiteurs sont détectés au cours des 50 premiers jours d'exposition. La population des patients préalablement traités est considérée comme à faible risque d'inhibiteur. Se pose de manière récurrente la question du rôle des différents concentrés de FVIII dans le risque d'apparition d'un inhibiteur et dans les chances de succès d'une ITI.

Plusieurs concentrés de FVIII sont aujourd'hui disponibles. On distingue ceux d'origine plasmatique (pdFVIII), premiers à avoir été mis sur le marché, de ceux obtenus par génie génétique, les FVIII recombinants (rFVIII), développés afin de réduire les risques de transmission d'agents pathogènes et de pallier une éventuelle pénurie de concentrés plasmatiques. Les rFVIII sont produits à partir de lignées cellulaires de mammifère<sup>6</sup> (cellules de rein de hamster nouveau-né BHK ou cellules d'ovaires de hamster chinois CHO) ou d'origine humaine<sup>7</sup>.

Le problème des inhibiteurs, en particulier dans l'hémophilie A sévère, est loin d'être résolu. Il existe un besoin de développer des FVIII moins immunogènes et des thérapeutiques efficaces pour traiter les patients avec inhibiteurs. En l'absence d'inhibiteur, le principal problème de l'hémophilie A sévère et parfois de l'hémophilie modérée est la contrainte thérapeutique liée aux injections intraveineuses répétées, notamment chez les enfants, du fait de la prophylaxie.

---

<sup>6</sup> Cellules de classe B selon la classification ICH Q5A évaluant la sécurité virologique des produits issus de la biotechnologie : "Viral safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell lines of Human or Animal Origin Q5A (R1) (CPMP/ICH/295/95). 1999 september 23."

<sup>7</sup> Cellules de classe A selon la classification ICH Q5, soit le niveau le plus élevé en termes de sécurité virale.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres concentrés de facteurs VIII indiqués dans le **traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques dans l'hémophilie A**.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Caractéristiques	Indication	Posologie en prophylaxie à long terme	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Facteurs VIII recombinants</b>							
<b>KOGENATE BAYER</b> (octocog alfa) <i>Bayer Healthcare</i>	Cellules BHK Pleine longueur	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.	Chez les hémophiles A sévères : posologie usuelle de 20 à 40 UI/kg tous les 2 à 3 jours	25/10/2000 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
<b>HELIXATE NEXGEN</b> (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>				08/11/2000 (avis initial d'inscription)		-	Oui
<b>ADVATE</b> (octocog alfa) <i>Baxter</i>	Cellules CHO Pleine longueur	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ADVATE ne contient pas de facteur von Willebrand en quantité pharmacologiquement active, par conséquent il n'est pas indiqué dans la maladie de von Willebrand.	Chez les hémophiles A sévères : posologie usuelle de 20 à 40 UI/kg tous les 2 à 3 jours ou 20 à 50 UI/kg 3 fois/semaine <u>Enfant &lt; 12 ans :</u> 25 à 50 UI/kg tous les 2 jours ou 25 à 60 UI/kg 3 fois/semaine	16/06/2004 (avis initial d'inscription)  18/01/2006 (extension chez l'enfant < 6 ans)	Important	ASMR V	Oui
<b>REFACTO AF</b> (morococog alfa) <i>Pfizer</i>	Cellules CHO Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). REFACTO ne contient pas de facteur von Willebrand, et n'est donc pas indiqué chez les sujets atteints de la maladie de von Willebrand.	Chez les hémophiles A sévères : posologie usuelle de 20 à 40 UI/kg tous les 2 à 3 jours	07/07/1999 (avis d'inscription REFACTO)  29/04/2009 (avis d'inscription REFACTO AF)	Important	-	Oui
<b>NOVOEIGHT</b> (turocog alfa) <i>Novo Nordisk</i>	Cellules CHO Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). NOVOEIGHT peut être utilisé à tout âge.	Chez les hémophiles A sévères : posologie usuelle de 20 à 40 UI/kg tous les 2 à 3 jours ou 20 à 50 UI/kg 3	02/04/2014 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui

			fois/semaine Enfant < 12 ans : 25 à 50 UI/kg tous les 2 jours ou 25 à 60 UI/kg 3 fois/semaine				
<b>NUWIQ</b> (simoctocog alfa) <i>Octapharma</i>	Cellules humaines HEK 293 F Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). NUWIQ peut être administré à tous les groupes âge.	Chez les hémophiles A sévères, posologie usuelle de 20 à 40 UI/kg tous les 2 à 3 jours	22/07/2015 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	<i>Non commercialisé en janvier 2016</i>
<b>Facteurs VIII d'origine plasmatique</b>							
<b>FACTANE</b> (FVIII de coagulation humain) <i>LFB</i>		Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement et la 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. Factane ne contient pas de facteur Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de Willebrand. Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune		Avis initial : non déterminé  16/10/2013 (avis d'inscription FACTANE 200UI/mL)	Important	-	Oui (depuis 2002)
<b>OCTANATE</b> (FVIII de coagulation humain) <i>Octapharma</i>		Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur de Willebrand en quantité pharmacologiquement active et par conséquent n'est pas indiqué dans la maladie de Willebrand.		04/10/2006 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui

A noter que la spécialité VONCENTO, dont l'une des indications est le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A, n'est pas considéré comme un comparateur pertinent compte-tenu du SMR insuffisant octroyé dans cette indication (avis de la CT du 28 mai 2014).

## 06.2 Autres technologies de santé

Néant.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI/NON	Périmètre
Etats-Unis	Oui	AMM chez l'enfant et l'adulte, en prophylaxie à long terme, prophylaxie chirurgicale et à la demande
Australie	Oui	AMM uniquement chez les patients $\geq$ 12 ans, en prophylaxie à long terme, prophylaxie chirurgicale et à la demande*
Canada	Oui	AMM uniquement chez les patients $\geq$ 12 ans en prophylaxie à long terme et à la demande, pas en prophylaxie chirurgicale *
Japon	Oui	AMM chez l'enfant et l'adulte, en prophylaxie à long terme, prophylaxie chirurgicale et à la demande

\* Données chez l'enfant en cours d'évaluation

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Périmètre(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Australie	Oui	Celle de l'AMM
Canada	Oui	Selon certains critères d'éligibilité ( <i>non disponibles</i> )
Suède, Norvège, Danemark, Allemagne, Belgique, Pays-Bas, Japon	En cours d'évaluation	-

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de cette demande d'inscription, le laboratoire a présenté les données issues d'études cliniques ayant évalué ELOCTA chez des patients préalablement traités par FVIII et atteints d'une forme sévère d'hémophilie A :

- deux études pivots de phase III non comparatives, l'une ayant évalué ELOCTA chez des adolescents et des adultes âgés de plus de 12 ans (étude A-LONG), l'autre chez des enfants de moins de 12 ans (étude Kids A-LONG) ;
- les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude d'extension des études A-LONG et Kids-A-LONG (étude ASPIRE<sup>8</sup>). En raison de certaines limites méthodologiques (étude en ouvert, nombreux changements de bras de traitement en cours d'étude, données intermédiaires), seuls les résultats relatifs à la tolérance seront repris dans l'avis.

Ces études avaient également pour objectif d'évaluer le profil pharmacocinétique d'ELOCTA et de le comparer à celui d'un autre concentré de FVIII commercialisé (ADVATE) dans l'étude A-LONG. Ces données, qui ont démontré que la demi-vie plasmatique d'ELOCTA est prolongée, ne seront pas détaillées dans cet avis<sup>9</sup>.

<sup>8</sup> Nolan B, Malhangu J, Perry D, et al. Long term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with hemophilia A. Haemophilia.2015;1-9.

<sup>9</sup> Données présentées dans le rapport d'évaluation européen d'ELOCTA par l'EMA, disponible en ligne : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003964/WC500198644.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003964/WC500198644.pdf).

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Efficacité chez l'adulte et l'adolescent : étude A-LONG<sup>10</sup>

#### 8.1.1.1 Méthodologie

<b>Type d'étude</b>	Etude de phase III, ouverte, multicentrique (65 centres dans 19 pays dont la France), non contrôlée, réalisée entre novembre 2010 et août 2012.
<b>Objectifs principaux de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Evaluer l'efficacité et la tolérance d'ELOCTA dans le traitement des épisodes hémorragiques à la demande, en prophylaxie à long terme individualisée et en prophylaxie chirurgicale ;</li><li>- Evaluer la tolérance d'ELOCTA en prophylaxie hebdomadaire à dose fixe.</li></ul>
<b>Population étudiée</b>	Patients hémophiles A sévères (taux de facteur VIII < 1 %) âgés d'au moins 12 ans, préalablement traités par un concentré de FVIII.
<b>Critères de sélection</b>	<p><b>Principaux critères d'inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- patients masculins ≥ 12 ans et ≥ 40 kg;</li><li>- hémophilie A sévère (FVIII &lt; 1 UI/dL) ;</li><li>- patients préalablement traités, définis par une exposition d'au moins 150 jours à un FVIII plasmatique et/ou recombinant et/ou cryoprécipité ;</li><li>- antécédents de saignements et/ou traitement par FVIII dans les 12 dernières semaines ;</li><li>- taux de CD4 ≥ 200/mm<sup>3</sup> cellules/mm<sup>3</sup> et CV &lt; 400 000 copies /ml si sérologie VIH positive ;</li><li>- <u>pour le bras 1 « prophylaxie individualisée »</u> : patients sous traitement prophylactique avec au moins deux injections de FVIII par semaine, ou patients traités à la demande ayant rapporté au moins 12 épisodes hémorragiques au cours des 12 mois précédant l'inclusion ;</li><li>- <u>pour le bras 2 « prophylaxie hebdomadaire » et le bras 3 « traitement à la demande »</u> : patients traités à la demande ayant rapporté au moins 12 épisodes hémorragiques au cours des 12 mois précédant l'inclusion ;</li></ul> <p><b>Principaux critères de non-inclusion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- antécédents ou présence d'inhibiteurs du FVIII (titre &gt; 0,6 UB/mL) ;</li><li>- antécédents de réactions d'hypersensibilité suite à l'administration de FVIII ou d'immunoglobulines IV ;</li><li>- autre coagulopathie que l'hémophilie A ;</li><li>- altération de la fonction rénale, ALAT ou ASAT &gt; 5 LSN, bilirubine &gt; 3 LSN.</li></ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<p>Cette étude comportait 3 bras de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>prophylaxie individualisée (bras 1)</b> : ELOCTA à la dose de 25 UI/kg à J1 et de 50 UI/kg à J4. Puis, selon les données pharmacocinétiques et cliniques recueillies, ce schéma pouvait être adapté individuellement par l'investigateur qui recevait l'avis d'un Comité d'ajustement qu'il pouvait suivre ou pas. Les doses pouvaient être ajustées entre 25 et 65 UI/kg et les intervalles d'injections entre 3 et 5 jours afin de maintenir un taux de FVIII compris entre 1% et 3%. A partir de la 7<sup>ème</sup> semaine, des doses supérieures à 65 UI/kg et un ajustement des intervalles étaient autorisés pour atteindre un taux compris entre 3 et 5% si la clinique le justifiait.</li><li>- <b>prophylaxie hebdomadaire (bras 2)</b> : une injection hebdomadaire d'ELOCTA à la dose de 65 UI/kg.</li><li>- <b>traitement uniquement à la demande (bras 3)</b> : une injection initiale de 50 UI/kg puis au besoin nouvelles injections à des doses comprises entre 10 et 50 UI/kg afin d'obtenir des taux cibles de FVIII fonctions du type de saignement.</li></ul> <p>Un sous-groupe permettant l'évaluation d'ELOCTA <b>au décours d'une intervention chirurgicale</b> était prévu au protocole : la dose et la durée du traitement dépendaient</p>

<sup>10</sup> Malhangu J, Powell JS, Ragni et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood. 2014;123(3):317-25.

du type de chirurgie. Des doses supérieures à 65 UI/kg étaient autorisées.

Le bras d'inclusion dépendait des modalités du traitement reçu précédemment :

- les patients sous prophylaxie avant l'inclusion étaient inclus dans le bras 1 ;
- les patients préalablement traités à la demande pouvaient choisir de recevoir une prophylaxie individualisée (bras 1) ou d'être randomisés entre les bras 2 et 3. La randomisation entre ces deux bras était stratifiée selon le nombre d'épisodes hémorragiques rapportés au cours des 12 derniers mois.

Quel que soit le bras d'inclusion, les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure (programmée ou non) au cours de l'étude pouvaient être inclus dans le sous-groupe prévu au protocole, à condition qu'ils aient été exposés au moins 12 jours à ELOCTA et qu'ils n'aient pas développé d'anticorps inhibiteurs au cours des 4 dernières semaines.

Les patients devaient être exposés à ELOCTA au moins 50 jours ou pendant 28 ( $\pm 2$ ) à 52 ( $\pm 2$ ) semaines.

**Critère de jugement principal de l'efficacité hémostatique :**

- taux annualisé d'hémorragies (comparaison du groupe 1 sous prophylaxie individualisée versus le groupe 3 traité à la demande).

**Parmi les critères de jugement secondaires :**

- taux annualisé d'hémorragies (comparaison bras 2 versus bras 3) ;
- efficacité hémostatique pour le traitement d'un saignement, évaluée par le patient (et par l'investigateur en cas de saignements majeurs pris en charge à l'hôpital) ;
- nombre d'injections et dose par injection nécessaires à la résolution d'un épisode hémorragique ;
- Qualité de vie : évaluée à partir de questionnaire spécifiques à l'hémophilie, Haemo-QoL pour les patients âgés de 13 à 16 ans et Haemo-A-QoL pour les patients de 17 ans et plus ;
- En situation chirurgicale : efficacité hémostatique évaluée par le chirurgien ou l'investigateur, besoins en transfusions.

Pour le **traitement des épisodes hémorragiques**, l'efficacité hémostatique était évaluée par le patient ou l'aidant dans les 8 à 13h après la première injection d'ELOCTA et avant l'injection suivante, selon une échelle à 4 items :

- Excellente : soulagement rapide de la douleur et/ou des signes de saignements dans les 8 heures après une injection initiale ;
- Bonne : soulagement certain de la douleur et/ou des signes de saignements dans les 8 heures après une injection unique, mais nécessitant possiblement une injection supplémentaire 24 ou 48h après pour obtenir une résolution complète ;
- Modérée : effet bénéfique probable ou léger dans les 8 heures après une l'injection initiale et nécessitant plus d'une injection pour la résolution ;
- Aucune : pas d'amélioration ou aggravation dans les 8h suivant l'injection initiale.

L'évaluation de l'efficacité hémostatique d'ELOCTA **en situation chirurgicale** était réalisée par l'investigateur dans les 24h suivant l'intervention, selon une échelle tenant compte de la perte sanguine péri-opératoire :

- Excellente : pertes sanguines per- et post-opératoires similaires ou inférieures à celles attendues pour un patient non hémophile. Pas de dose supplémentaire d'ELOCTA nécessaire et besoins transfusionnels similaires à ceux attendus pour un patient non hémophile ;
- Bonne : perte sanguine per- et/ou post-opératoire légèrement supérieure à celles attendues pour un patient non hémophile (différence en peropératoire  $\leq 250$  mL), mais différence non cliniquement significative. Pas de dose supplémentaire d'ELOCTA nécessaire et besoins transfusionnels similaires à ceux d'un patient non hémophile ;
- Acceptable : perte sanguine per- et/ou post-opératoire légèrement supérieure à celles attendues pour un patient non hémophile et nécessitant un traitement additionnel. Perte sanguine peropératoire supérieure de 250 à 500 mL, ou dose supplémentaire d'ELOCTA nécessaire, ou besoins transfusionnels supérieurs à ceux d'un patient non hémophile ;

**Critères de jugement**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible/aucune : perte sanguine per- et/ou post-opératoire très supérieure à celle attendue, exigeant une intervention, et non expliquée par un problème médical/chirurgical autre que l'hémophilie. Perte sanguine peropératoire supérieure de plus de 500 mL, ou hypotension ou transfert en unité intensive en raison du saignement, ou augmentation substantielle des transfusions nécessaires.</li> </ul>
<b>Nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Le nombre de sujets à inclure s'est fondé notamment sur les recommandations de l'EMA relatives au développement cliniques des FVIII recombinants<sup>11</sup>. Il a été estimé à 144 en prenant en considération les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en supposant une incidence réelle d'inhibiteurs inférieure à 1,0% chez les patients préalablement traités par FVIII, la probabilité que <math>\leq 2</math> patients sur 144 développent des inhibiteurs est <math>\geq 80\%</math> ;</li> <li>- le test statistique visant à comparer le taux annuel hémorragies (TAH) entre le bras 1 et le bras 3 permettrait la détection d'une diminution de 60% du TAH avec une puissance <math>&gt; 90\%</math> dans les conditions suivantes : test bilatéral avec une significativité de 0,05 ; un minimum de 104 patients dans le bras 1 et 20 patients dans le bras 3 suivis au moins 26 semaines, un TAH réel chez les patients traités à la demande <math>\geq 10</math> épisodes par an, une diminution du TAH <math>\geq 50\%</math> pour être qualifiée de cliniquement pertinente ;</li> </ul> <p>Pour l'évaluation en sous-groupe en situation chirurgicale, au moins 10 interventions majeures chez au moins 5 patients étaient attendues.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>La comparaison des TAH entre les bras 1 et 3 a été réalisée en utilisant un modèle de régression de Poisson avec le bras de traitement comme co-variable. Si le ratio estimé TAH bras 1/TAH bras 3 était <math>&lt; 0,5</math> alors l'étude concluait à l'importance clinique de la prophylaxie individualisée (test bilatéral et risque de 5%).</p> <p>Si aucune dispersion importante n'était observée lors d'un test bilatéral au risque de significativité de 5% (méthode de Wetherill et Brown), les résultats du modèle de régression de Poisson pouvaient être utilisés. Dans le cas contraire, un modèle binomial négatif, prenant en compte la majoration de dispersion, devait être utilisé.</p> <p>Des analyses de sensibilité pour les TAH à titre exploratoire étaient prévues au protocole.</p>
<b>Population d'analyse</b>	<p>L'analyse des critères de jugement de l'efficacité a porté sur la <b>population Full Analysis Set (FAS)</b> définie comme l'ensemble des patients exposés au moins 1 fois à ELOCTA (n=164).</p>

### 8.1.1.2 Résultats

#### Caractéristiques des patients inclus

Parmi les 165 patients inclus dans l'étude 164 ont reçu au moins une injection d'ELOCTA et ont ainsi été retenus dans la population d'analyse FAS :

- prophylaxie individualisée : 117 patients (dont 8 dans le sous-groupe chirurgie) ;
- prophylaxie hebdomadaire : 24 patients (dont 1 dans le sous-groupe chirurgie) ;
- traitement à la demande : 23 patients.

L'âge médian était de 30,0 ans (12-65), avec 13 adolescents (7,9%) âgés de 12 à 17 ans et un patient âgé de 65 ans. Aucun patient n'était âgé de plus de 65 ans. La majorité (64,8 %) était d'origine caucasienne et 6,1% d'origine afro-américaine.

Près de la moitié des patients étaient uniquement traités à la demande avant inclusion (47,3% ; n=78/165). Le nombre médian d'épisodes de saignements rapportés par ces patients au cours des 12 derniers mois étaient de 27,0 (18-40) et similaire dans les 3 groupes de traitement. Ce nombre était inférieur chez les patients préalablement sous prophylaxie : 6,0 (2 à 15) épisodes/an.

<sup>11</sup> Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. European Medicines Agency. 2011.

La proportion de patients avec au moins une articulation cible à l'inclusion était plus faible dans le groupe prophylaxie individualisée que dans les deux autres groupes : 61,9% versus 91,7% et 78,3%.

Les patients déjà sous prophylaxie avant inclusion (n=87/165) représentaient 73,7% des patients inclus dans le bras prophylaxie individualisée. Ces patients recevaient pour la grande majorité (87,4% ; n=76/87) au moins trois injections prophylactiques hebdomadaire de FVIII, les autres deux.

Au total 153 patients (92,7%) ont terminé l'étude et 12 patients (7,3%) l'ont interrompue de façon prématurée. La proportion de patients ayant interrompu l'étude dans le groupe recevant une prophylaxie hebdomadaire (20,8% ; n=5/24) a été supérieure à celle observée dans les deux autres groupes qui était d'environ 5%. Les principaux motifs d'arrêt prématuré dans ce groupe ont été la survenue d'un effet indésirable (8,3% ; n=2/24 : une éruption cutanée et une fracture du fémur) et le retrait de consentement (8,3% ; n=2/24).

### Exposition et modalités de traitement

Les patients du groupe prophylaxie individualisée ont reçu ELOCTA pendant une durée médiane de 32,1 (9-54) semaines, et au moins 26 semaines pour 95,7% d'entre eux (n=112/118). Le nombre de jours médian d'exposition à ELOCTA a été de 64 et 92,3% ont été exposés au moins 50 jours.

Dans le groupe recevant une prophylaxie par une injection hebdomadaire, la durée médiane de traitement a été de 28,0 semaines (<1-38), et d'au moins 26 semaines pour 66,7% (n=16/24). Le nombre de jours médian d'exposition a été de 30,5 et < 50 jours pour près de 96% des patients.

Dans le groupe uniquement traité à la demande, la durée médiane de traitement a été de 28,9 semaines (15-32), et d'au moins 26 semaines pour 78,3% (18/23). Le nombre de jours médian d'exposition a été de 21 jours et < 50 jours pour près de 91,3% des patients.

### Critère de jugement principal

Dans le groupe de patients recevant une prophylaxie individualisée par ELOCTA, le taux annualisé d'hémorragies (TAH) moyen estimé a été inférieur à celui estimé pour les patients uniquement traités à la demande : 2,91 épisodes/an versus 37,25 épisodes/an (cf. tableau ci-après).

**Tableau 1 - Etude A-LONG : comparaison des taux annualisés de saignements entre le bras 1 et 3 (critère de jugement principal)**

	<b>Bras 1 Prophylaxie individualisée (n=118)</b>	<b>Bras 3 Traitement à la demande (n=23)</b>
<b>Taux annualisé d'hémorragies* [IC95%]</b>	2,91 [2,30 ; 3,68]	37,25 [24,03 ; 57,74]
Ratio des taux annualisés de saignement* [IC95%] Valeur p*	<b>0,08</b> <b>[0,05 ; 0,13]</b> <b>&lt;0,001</b>	

\* estimé selon un modèle binomial négatif

A noter que chez les patients sous prophylaxie avant inclusion et qui ont continué au cours de l'étude dans le bras 1 (n=86), le TAH médian estimé pendant l'étude a été de 2,15 (0,0 à 18,2) et le TAH moyen de 3,47 ( $\pm$ 4,27).

### Critères secondaires

#### Comparaison des taux annualisés d'hémorragies bras 2 versus bras 3

Le TAH moyen estimé a été de 8,92 IC<sub>95%</sub>[5,48 ; 14,51] dans le groupe recevant une prophylaxie hebdomadaire, soit une réduction de 76% par rapport à celui estimé pour le groupe traité à la demande (Ratio = 0,24 ; IC<sub>95%</sub>[0,12 ; 0,46] ; p<0,001).

### Efficacité pour traiter les épisodes hémorragiques

Au total 757 épisodes hémorragiques ayant nécessité l'administration d'ELOCTA ont été rapportés dans l'ensemble des groupes de traitement : 209 épisodes rapportés par 64 patients (54,7%) dans le groupe recevant une prophylaxie individualisée, 92 épisodes rapportés par 19 patients (82,6%) dans le groupe recevant une prophylaxie par dose unique hebdomadaire et 456 épisodes rapportés dans le groupe uniquement traité à la demande.

Près de 98% des saignements ont été contrôlés par 1 ou 2 injections d'ELOCTA, 87,3% par une seule injection et la dose médiane totale nécessaire pour résoudre un saignement a été de 28,23 UI/kg. Les résultats par groupe de traitement ont été les suivants :

- groupe sous prophylaxie individualisée : 85,6% des épisodes résolus avec une seule injection et dose médiane totale requise pour la résolution d'un épisode de 32,63 UI/kg (11,5-223,1) ;
- groupe sous prophylaxie hebdomadaire : 80,4% des épisodes résolus avec une seule injection et dose médiane totale requise pour la résolution d'un épisode de 30,26 UI/kg (6,4-138,5);
- groupe uniquement traité à la demande : 89,5% des épisodes résolus avec une seule injection et dose médiane totale requise pour la résolution d'un épisode de 27,35 UI/kg (2,7-184,6).

Les données de l'auto-évaluation par les patients de l'efficacité hémostatique d'ELOCTA après la première injection étaient disponibles pour 745 des 757 épisodes (population FAS). Globalement, quelle que soit la sévérité de l'épisode hémorragique, la réponse à la première injection a été jugée excellente ou bonne pour 78,1 % (582/745) des épisodes : 79,7% (161/202) pour la prophylaxie individualisée, 64,0% (57/89) pour la prophylaxie hebdomadaire et 80,2% (364/454) pour le traitement à la demande.

Elle a été jugée inefficace pour globalement 0,7% (5/745) des épisodes : respectivement 1,5% (3/202) pour la prophylaxie individualisée, 1,1% (1/89) pour la prophylaxie hebdomadaire et 0,2% (1/454) pour le traitement à la demande.

### Efficacité en prophylaxie à long terme

Durant l'étude, près de la moitié des patients recevant une prophylaxie individualisée (45,3% ; n=53/117) n'ont rapporté aucun épisode hémorragique contre 17,4% (n=4/24) de ceux recevant une prophylaxie selon un schéma à une injection hebdomadaire unique et la consommation hebdomadaire médiane de 77,90 UI/kg (54,0 à 141,5).

Dans le groupe recevant une prophylaxie individualisée (n=117), l'intervalle médian entre deux injections a été de 3,51 jours (2,9-5,0). Sur les 3 derniers mois de l'étude, pour les patients ayant reçu une prophylaxie individualisée pendant au moins 6 mois (n=112), l'intervalle entre deux injections était  $\geq$  3 jours pour 99,1% (n=111/112) et de 5 jours pour 29,5% (n=33/112).

### Efficacité hémostatique dans le cadre d'une intervention chirurgicale

Au cours de l'étude, 9 patients ont reçu ELOCTA dans le cadre d'une intervention chirurgicale majeure dont 8 programmées (4 prothèses de genou, 2 laparoscopies, 1 révision du genou, 1 arthroscopies) et 1 réalisée en urgence (appendicite).

L'efficacité d'ELOCTA, évaluée à partir de la perte sanguine à la fois per et post-opératoire, a été jugée excellente dans 8 cas sur 9 et bonne dans 1 cas (laparoscopie).

Seul un patient a nécessité une transfusion de deux culots globulaires.

Aucun épisode de saignement n'est survenu au cours de la période post-opératoire de réadaptation.

### Qualité de vie

Au total, 120 patients de plus de 17 ans ont répondu au questionnaire de qualité de vie spécifique de l'hémophilie A Haem-A-QoL à l'inclusion, 102 en semaine 14, 54 en semaine 28 et 11 en semaine 52. Pour les patients de moins de 17 ans ayant rempli le questionnaire Haemo-Qol, les données à la semaine 28 étaient disponibles pour 46 d'entre eux.

Ces données ont été recueillies sans que soit prévue une analyse statistique des résultats. Globalement, compte tenu des faibles effectifs et de la variabilité des scores, ces données sont difficilement interprétables. Chez les patients qui recevaient déjà une prophylaxie avant inclusion

qui ont maintenu une prophylaxie individualisée pendant l'étude, les données suggèrent un maintien de la qualité de vie.

### Analyse post-hoc de l'étude A-LONG

Le laboratoire a présenté une analyse post-hoc dont les résultats ont fait l'objet d'une publication<sup>12</sup>. Cette analyse avait pour objectif d'évaluer la corrélation entre les modalités de traitement par FVIII avant inclusion dans l'étude et celles au cours de l'étude A-LONG. Les analyses portaient sur deux sous-groupes :

- Sous-groupe 1 : patients sous prophylaxie par FVIII avant inclusion puis ayant reçu ELOCTA en prophylaxie individualisée au cours de l'étude pendant au moins 6 mois (n=80) ;
- Sous-groupe 2 : patients traités par FVIII à la demande avant inclusion, puis traités par ELOCTA en prophylaxie hebdomadaire pendant au moins 6 mois dans l'étude (n=16).

Les modalités de traitement avant inclusion recueillies avaient été renseignées par le patient lui-même.

#### *Principaux résultats :*

Pour 79 des 80 patients du sous-groupe 1, il a été observé une diminution du nombre d'injections hebdomadaires administrées à titre prophylactique entre les 12 mois précédents l'étude et les 3 derniers mois de l'étude sous ELOCTA. Dans ce sous-groupe, les intervalles entre les injections avant inclusion étaient de :

- 2 fois/semaine pour 11,3% des patients (n=9/80) ;
- 3 fois/semaine pour 81,3% des patients (n=65/80) ;
- 4 fois/semaine pour 6,2% des patients (n=5/80) ;
- 5 fois par semaine pour 1 patient (1,2%).

Les intervalles finaux entre les injections dans le sous-groupe 1 ont été :

- Tous les 3 jours (2,33 fois/semaine) : 29/80 patients, 36,3% ;
- 2 fois par semaine : 23/80 patients, 28,8% ;
- Tous les 4 jours (1,75 fois/semaine) : 4/80 patients, 5,0% ;
- Tous les 5 jours (1,4 fois/semaine) : 24/80 patients, 30,0%.

Les données suggèrent que le TAH médian chez les patients du sous-groupe 1 était plus faible au cours des 3 derniers mois de l'étude sous ELOCTA par rapport aux 12 mois de traitement par un autre FVIII avant inclusion : 1,0 versus 6,0 ( $p \leq 0,003$ ). La différence de dose médiane hebdomadaire (différence entre la dose d'ELOCTA des 3 derniers mois de l'étude et la dose de FVIII avant inclusion) était de +4,4 UI/kg .

Ces analyses, non prévues au protocole, sont à considérer à titre exploratoire, d'autant que les informations relatives aux saignements et aux modalités de traitement avant inclusion ont été recueillies de manière rétrospective sur la base du carnet de suivi complété par les patients eux-mêmes.

## **8.1.2 Efficacité chez l'enfant de 2 à 11 ans : étude Kids-A-LONG<sup>13</sup>**

### **8.1.2.1 Méthodologie**

<b>Type d'étude</b>	Etude de phase III, ouverte, multicentrique (23 centres dans 8 pays), non contrôlée, menée entre novembre 2012 et décembre 2013.
<b>Objectifs de l'étude</b>	<b>Objectif principal :</b> - Evaluer la tolérance d'ELOCTA chez des patients préalablement traités par un

<sup>12</sup> Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.2014;12:1-13.

<sup>13</sup> Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.2015; 13:1-11.

	<p>concentré de FVIII ;</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer l'efficacité d'ELOCTA dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques ;</li> <li>- Evaluer le profil pharmacocinétique d'ELOCTA ;</li> <li>- Evaluer la consommation d'ELOCTA dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques.</li> </ul>
<b>Population étudiée</b>	Patients hémophiles A sévères âgés de moins de 12 ans et préalablement traités par un concentré de FVIII.
<b>Critères de sélection</b>	<p><b>Principaux critères d'inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients masculins &lt; 12 ans et ≥ 13 kg;</li> <li>- hémophilie A sévère (taux de facteur VIII &lt; 1 % ou génotype sévère) ;</li> <li>- patients préalablement traités, définis par une exposition d'au moins 50 jours à un FVIII plasmatique et/ou recombinant et/ou cryoprécipité ;</li> <li>- absence d'antécédents d'inhibiteurs du FVIII et d'activité inhibitrice à l'inclusion (titre &gt; 0,6 UB/mL) ;</li> <li>- plaquettes ≥ 100 000/μL, taux de CD4 ≥ 200/mm<sup>3</sup> cellules/mm<sup>3</sup> et CV &lt; 400 000 copies /ml si sérologie VIH positive ;</li> </ul> <p><b>Principaux critères de non-inclusion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédents de réactions d'hypersensibilité suite à l'administration de FVIII ou d'immunoglobulines IV ;</li> <li>- autre coagulopathie que l'hémophilie A ;</li> <li>- traitement en cours par chimiothérapie et/ou autres médicaments immunosuppresseurs à l'exception des corticoïdes pour la prise en charge de l'asthme, des allergies et des vaccinations de routine ;</li> <li>- maladie rénale ou hépatique.</li> </ul>
<b>Traitement</b>	<p>Les enfants inclus étaient répartis dans 2 bras selon leur âge :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cohorte des enfants &lt; 6 ans ;</li> <li>- cohorte des enfants de 6 à 11 ans.</li> </ul> <p>Tous recevaient <b>ELOCTA en prophylaxie</b> selon les modalités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- deux injections / semaine ;</li> <li>- dose de 25 UI/kg à J1 et de 50 UI/kg à J4 puis ajustement par l'investigateur selon les données pharmacocinétiques et cliniques ;</li> <li>- dose maximale : 80 UI/kg ;</li> <li>- intervalle minimum entre 2 injections : 2 jours.</li> </ul> <p>Si le patient présentait ≥ 2 épisodes de saignement spontanés sur une période de 8 semaines consécutives, la dose et la fréquence d'injection pouvaient être augmentées.</p> <p>Pour le traitement des <b>saignements intercurrents</b>, la dose d'ELOCTA était établie à partir des paramètres pharmacocinétiques, cliniques et dépendait du type de saignement. Des doses allant jusqu'à 100 UI/kg étaient autorisées.</p> <p>Trois sous-groupe étaient prévus au protocole, deux pour l'évaluation pharmacocinétique et un pour l'évaluation d'ELOCTA <b>au décours d'une intervention chirurgicale</b>. Pour être inclus dans ce dernier, les patients devant subir une intervention chirurgicale devaient avoir été exposés au moins 5 jours à ELOCTA, faute de quoi ils étaient sortis de l'étude. La dose et la durée du traitement dépendaient du type de chirurgie. Des doses allant jusqu'à 100 UI/kg étaient autorisées afin d'atteindre les taux de FVIII requis.</p>
<b>Durée de l'étude</b>	<p>Les patients devaient être traités pendant au moins 26 (±1) semaines afin d'atteindre au moins 50 jours d'exposition à ELOCTA.</p> <p>Les patients ayant terminé l'étude pouvaient choisir de poursuivre le traitement dans l'étude d'extension et la dernière visite pouvait correspondre à la visite d'inclusion de l'étude d'extension. Pour les patients ayant choisi de ne pas entrer dans l'étude d'extension, la visite finale d'évaluation était prévue 14 (±7) jours après la dernière administration d'ELOCTA.</p> <p>L'étude était considérée comme terminée lorsque l'ensemble des critères suivants était atteint :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moins 24 patients (12 âgés de moins de 6 ans et 12 âgés de 6 à 11 ans) disposant de données de pharmacocinétique évaluables ;</li> <li>- Au moins 50 patients (25 âgés de moins de 6 ans et 25 âgés de 6 à 11 ans)</li> </ul>

	disposant d'un résultat au test d'inhibiteurs réalisé par le laboratoire centralisé après au moins 50 journées d'exposition à ELOCTA.
<b>Critères de jugement</b>	<p><b>Critère de jugement principal (tolérance) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- développement d'anticorps inhibiteurs</li> </ul> <p><b>Parmi les critères secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- taux annualisé d'hémorragies (spontanées et traumatiques) ;</li> <li>- taux annualisé d'hémorragies articulaires spontanées ;</li> <li>- efficacité hémostatique pour traiter un saignement, évaluée par le soignant (ou le médecin/l'investigateur pour les saignements pris en charge en structure hospitalière) ;</li> <li>- nombre d'injections et dose nécessaires à la résolution d'un épisode hémorragique.</li> </ul> <p><b>Critère exploratoire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- qualité de vie : évaluée à partir du questionnaire CHO-KLAT (<i>Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool</i>), Hemo-Sat et EQ-5D-Youth ;</li> </ul> <p>Pour le <b>traitement des épisodes hémorragiques</b>, l'efficacité hémostatique était évaluée par le soignant après chaque injection d'ELOCTA et avant l'injection suivante, selon une échelle à 4 items identique à celle utilisée dans l'étude A-LONG chez l'adulte (cf. paragraphe 8.1.1). La réponse au traitement pouvait être qualifiée de : excellente, bonne, modérée, aucune.</p> <p>L'évaluation de l'efficacité hémostatique d'ELOCTA <b>au décours d'une chirurgie</b> était réalisée par le chirurgien ou l'investigateur dans les 24h suivant l'intervention, selon une échelle à 4 items tenant compte de la perte sanguine péri-opératoire, à 4 items identique à celle utilisée dans l'étude A-LONG chez l'adulte (cf. paragraphe 8.1.1). La réponse au traitement pouvait être qualifiée de : excellente, bonne, acceptable, faible/aucune.</p> <p>Pour la détermination des TAH, un saignement survenant au niveau de plusieurs localisations était comptabilisé comme un épisode unique. Un nouveau saignement était comptabilisé si une période de plus de 72 heures s'écoulait entre deux injections consécutives d'ELOCTA pour traiter un saignement.</p>
<b>Nombre de sujets nécessaires</b>	S'agissant d'une maladie rare, le nombre de sujets à inclure s'est fondé sur des éléments cliniques plutôt que statistiques. Eu égard aux recommandations de l'EMA relatives au développement clinique des FVIII recombinants <sup>11</sup> , environ 68 enfants devaient être inclus (soit 34 par cohorte d'âge : < 6 ans et de 6 à < 12 ans) pour avoir un minimum de 25 enfants exposés au moins 50 jours à ELOCTA dans chaque cohorte d'âge en estimant que le taux de sortie d'étude de 25%.
<b>Analyse statistique</b>	<p>Le critère principal de jugement était un critère de tolérance. L'efficacité, évaluée par des critères secondaires, n'a fait l'objet que d'une analyse descriptive.</p> <p>Des analyses de sensibilité des TAH ont été conduites en considérant les critères suivants : déviations majeures au protocole impactant potentiellement ce critère, données disponibles pour les 3 derniers mois de l'étude chez les patients traités pendant au moins 24 semaines, observance à la dose prescrite et/ou à l'intervalle prescrit, changement de cohorte d'âge par rapport à l'inclusion.</p> <p>Une analyse complémentaire prévue au protocole prévoyait de comparer (statistiques descriptives : différence avant/après) le TAH à l'inclusion (basé sur les épisodes rapportés au cours des 12 mois avant inclusion) et celui estimé au cours de l'étude, selon le type de traitement reçu avant inclusion (prophylaxie ou à la demande).</p>
<b>Population d'analyse</b>	<p>Un total de de 71 patients a été inclus dans l'étude.</p> <p>L'analyse de l'efficacité a porté sur la <b>population Full Analysis Set (FAS)</b> définie comme l'ensemble des patients exposés au moins 1 fois à ELOCTA (n=69).</p> <p>L'évaluation de la tolérance a porté sur l'ensemble des patients inclus dans l'étude (n=71).</p>

### 8.1.2.2 Résultats

#### Caractéristiques des patients inclus

##### *Caractéristiques démographiques*

Au total 69 enfants ont reçu au moins une injection d'ELOCTA et ont été retenus dans la population d'analyse FAS :

- 35 dans la cohorte des enfants âgés de moins de 6 ans ;
- 34 dans la cohorte des enfants âgés de 6 à 11 ans.

Aucun patient n'a été inclus dans le sous-groupe chirurgie.

L'âge médian était de 5,0 ans (1-11) : 4,0 ans (1-5) dans la cohorte de patients de moins de 6 ans et 8,0 ans (6-11) dans la cohorte de patients âgés de 6 à 11 ans.

Les patients étaient principalement blancs (67,6%). Les principaux centres recruteurs étaient situés en Europe (45,1%) et en Amérique du Nord (28,2%).

Le génotype a été déterminé chez 68 des 71 patients (95,8%) : inversion de l'intron 22 (36,6%), mutations non-sens (12,7%), décalage du cadre de lecture (22,5%) et délétion (16,9%).

Des antécédents familiaux d'inhibiteurs ont été rapportés chez 6 patients (8,5%), 3 dans chaque cohorte d'âge. Aucun patient n'était séropositif au VIH ou VHC.

Le score HJHS (*Hemophilia Joint Health Score*) total médian, mesuré chez tous les patients âgés d'au moins 4 ans pour évaluer l'état articulaire sur une échelle de 1 à 124, était de 1,0 (0-21), reflétant un bon état des articulations.

##### *Traitement antérieur par FVIII*

La majorité des patients (n=63/71, 88,7%) était sous traitement prophylactique avant inclusion (91,7% des patients âgés de moins de 6 ans et 85,7% des patients âgés de 6 à 11 ans) et ce depuis plus de 12 mois pour 60,6% des patients (n=43/71). Les autres patients (n=8/71) étaient uniquement traités à la demande.

La majorité des patients inclus (74,3%) recevait un FVIII de type recombinant.

Parmi les 63 patients préalablement sous prophylaxie par FVIII, 3 patients (4,8%) recevaient une injection par semaine, 13 (20,6%) 2 injections par semaine et 47 (74,6%) 3 injections ou plus par semaine (31 une injection 3 fois par semaine et 16 une injection un jour sur deux). La distribution des doses et les fréquences d'administration étaient comparables dans les deux cohortes d'âge.

#### Durée et modalités de traitement

Les patients ont reçu ELOCTA pendant une durée médiane de 26,3 (2-31) semaines, durée comparable dans les deux cohortes d'âge. La majorité a été traitée pendant au moins 26 semaines : 74,3% des moins de 6 ans et 97,1% des enfants de 6 à 11 ans. Tous les enfants âgés de 6 à 11 ans ont été exposés au moins 50 jours à ELOCTA et 77,1% des enfants de moins de 6 ans (n=27/35).

L'étude a été interrompue prématurément par 4 des patients inclus (5,6%), pour des raisons autres qu'un événement indésirable lié à ELOCTA.

L'intervalle médian entre chaque injection a été de 3,49 jours (2,8-3,7) sur la durée de l'étude et comparable dans les deux cohortes. La dose hebdomadaire médiane d'ELOCTA au cours de l'étude a été de 91,63 UI/kg (69,9-158,6) chez les moins de 6 ans et de 86,88 UI/kg (71,4-139,2) entre 6 et 11 ans.

#### Résultats d'efficacité (critères secondaires)

##### Taux annualisé d'hémorragies

Un peu plus de la moitié des patients ayant reçu ELOCTA (53,6% ; n=37/69) ont rapporté au moins un épisode de saignement au cours de l'étude: 17 patients (48,5%) de moins de 6 ans et 20 patients (58,8%) entre 6 et 11 ans. Trente-deux patients (46,4%) n'ont ainsi pas présenté de saignements durant l'étude. Au total, 86 saignements ont été rapportés, 38 chez les moins de 6 ans et 48 chez les enfants plus âgés. Deux patients (un dans chaque cohorte) ont présenté plus de 10 saignements par an.

Le TAH médian estimé a été de 1,96 (IQR [0,0 ; 3,96]) pour l'ensemble des patients inclus, de 0,00 (IQR [0,0 ; 3,96]) pour les patients âgés de moins de 6 ans et de 2,01 (IQR [0,0 ; 4,04]) pour les patients entre 6 et 11 ans.

Le TAH moyen estimé a été de 2,62 ( $\pm$  4,10) pour l'ensemble de la population pédiatrique, de 2,25 ( $\pm$  2,98) pour les patients âgés de moins de 6 ans et de 2,99 ( $\pm$  5,02) pour les patients entre 6 et 11 ans. Pour information, le TAH médian à l'inclusion (estimé sur la base des saignements rapportés au cours des 12 mois précédents) était de 2,0 (0 à 36).

Chez les patients recevant déjà un traitement prophylactique avant inclusion :

- cohorte < 6 ans (n=32) : le TAH médian était de 1,50 (0,0-8,0) à l'inclusion (sur la base des saignements rapportés au cours des 12 mois précédents) et de 0,0 (0,0-10,5) pendant l'étude, soit une différence médiane de -0,41 (-8,0-6,2) ;
- cohorte 6 à < 12 ans (n=30) : le TAH médian était de 2,50 (0,0-36,0) à l'inclusion et de 2,01 (0,0-27,2) pendant l'étude, soit une différence médiane de -1,00 (-34,0-22,2).

Chez les patients uniquement traités à la demande avant inclusion :

- cohorte < 6 ans (n=3) : le TAH médian était de 10,00 (10,0-16,0) à l'inclusion et de 3,96 (2,6-9,9) au cours de l'étude, soit une différence médiane de -6,11 (-7,4 à -6,0) ;
- cohorte 6 à < 12 ans (n=4) : le TAH médian était de 13,50 (11,0-19,0) à l'inclusion et de 0,0 (0,0-2,1) sur la durée de l'étude, soit une différence médiane de -13,50 (-16,9 à -11,0).

#### Taux annualisé d'hémorragies articulaires spontanées

Le taux annualisé médian estimé d'hémorragies articulaires spontanées a été de 0,00 (0,0-6,0) chez les patients âgés de moins de 6 ans et de 0,00 (0,0-14,8) chez les patients entre 6 et 11 ans. Pour information, ce taux était de 0,0 (0 à 7) à l'inclusion pour l'ensemble des patients.

#### Efficacité en traitement des épisodes hémorragiques intercurrents

Au total, 86 saignements ayant nécessité l'administration d'ELOCTA ont été rapportés par 37 patients, 38 chez les moins de 6 ans et 48 chez les enfants plus âgés. Un total de 112 injections ont été nécessaires pour traiter ces saignements et 104 (93%) ont pu être évaluées.

La réponse a été jugée bonne ou excellente par le soignant pour 89,4% (93/104) des injections. Les résultats ont été similaires quel que soit l'âge. Deux injections initiales ont été jugées inefficaces (1,9%).

La plupart des saignements 93,0% ont été contrôlés par une ou deux injections d'ELOCTA. La dose médiane par injection nécessaire pour résoudre un saignement a été de 49,69 UI/kg et la dose totale médiane de 54,90 UI/kg (doses similaires quel que soit l'âge).

Une seule injection a été suffisante pour résoudre 81,4% (70/86) des saignements.

#### Efficacité hémostatique dans le cadre d'une intervention chirurgicale majeure

Ce critère n'a pas pu être évalué en l'absence de patients inclus dans le sous-groupe chirurgie. Bien que ce critère ne prévoyait que l'évaluation des interventions majeures, les données relatives aux interventions mineures ont été recueillies. Au total 7 interventions mineures ont été réalisées chez 7 patients. Le chirurgien a jugé l'efficacité excellente pour 5 d'entre elles et bonne pour les 2 autres.

#### **Qualité de vie (critère exploratoire)**

La qualité de vie a été évaluée à titre exploratoire à partir du questionnaire CHO-KLAT (*Canadian Hemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool*), Hemo-Sat et EQ-5D-Youth.

L'analyse des résultats suggèrent une stabilité des scores de qualité de vie, notamment dans le sous-groupe de patients déjà sous prophylaxie avant l'étude. Les principaux résultats dans la population globale de l'étude ont été :

- CHO-KLAT (score de 0 à 100%) : score médian de 76,6 (43-94) à l'inclusion (n=35) et de 76,7 (44-99) en fin d'étude (n=25), soit une différence de 2,6 (-22 à 21) ;
- Hemo-Sat (score de 100 à 0) : score médian de 10,7 (0-41) à l'inclusion (n=65) et de 7,1 (0-37) en fin d'étude (n=64), soit une différence de -2,1 (-33 à 20) ;
- EQ-5D-Youth (échelle de 0 à 100) : score médian de 90,0 (55-100) à l'inclusion (n=25) et de 95 (45-99) en fin d'étude (n=24), soit une différence médiane de 0,0 (-20 à 35) ;

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

Sur l'ensemble des trois études, la tolérance d'ELOCTA a pu être évaluée chez 233 patients atteints d'hémophilie sévère A et préalablement traités par un autre FVIII :

- 164 patients au cours de l'étude A-LONG, dont 146 patients traités pendant au moins 26 semaines et 23 pendant au moins 39 semaines ;
- 69 patients au cours de l'étude Kids-A-LONG, dont 63 patients traités pendant au moins 13 semaines et 44 pendant au moins 26 semaines ;
- 211 patients au cours de l'étude d'extension ASPIRE (analyse intermédiaire au 6 janvier 2014), dont 144 des 150 patients issus de l'étude A-LONG traités au moins 52 semaines (durée moyenne 79,3 ±12,7 semaines) et 23 des 61 issus de l'étude Kids-A-LONG traités au moins 23 semaines (durée moyenne 20,7 ±10,1 semaines).

Au cours de ces études<sup>14</sup>, la durée médiane d'exposition à ELOCTA a été de 129 JCPA (1 à 326) par patient, variable selon l'âge : 69,0 jours pour les moins de 6 ans, 109,0 jours pour les 6 à 11 ans, 220,0 jours pour les 12 à 17 ans et 180,0 jours pour les patients de 18 ans et plus. Le nombre médian d'injections reçus par ces patients a été de 136 (1 à 328).

D'après les données groupées, les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans ces études (incidence ≥ 5%) ont été, en dehors des EI en période péri-opératoire des interventions majeures : rhinopharyngite (18,9%), infection respiratoire haute (12,4%), arthralgies (11,6%), céphalée (10,7%), toux (10,3%), chute (7,7%), diarrhée (6,0%), fièvre (5,6%), grippe (5,2%) et vomissements (5,2%).

Parmi les 22 patients ayant subi 24 interventions chirurgicales majeures, 8 ont rapporté un total de 18 EI, tous jugés comme non liés à ELOCTA.

Au total, vingt-cinq EI ont été considérés comme liés à ELOCTA et sont mentionnés au RCP comme peu fréquents (≥ 1/1 000 et < 1/100) :

- effets indésirables survenus chez deux patients : céphalées, arthralgies, myalgies, malaise, éruption cutanée.
- effets indésirables survenus chez un seul patient : sensation vertigineuse, dysgueusie, bradycardie, hypertension, bouffées de chaleur, douleur vasculaire après injection, toux, douleurs abdominales basses, dorsalgies, gonflement articulaire, douleurs thoraciques, sensation de froid, sensation de chaleur, présence d'anticorps anti-facteur VIII, hypotension liée à la procédure.

Cinquante-cinq EI ont été rapportés chez 39 patients (16,7%), aucun considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Deux décès ont été rapportés, non liés au traitement (overdose et suicide).

Cinq patients (2,1%) ont arrêté prématurément l'étude en raison d'un EI, dont 2 pour lesquels l'EI a été jugé comme lié au traitement par ELOCTA (1 cas de rash et 1 cas d'arthralgie).

#### **Événements indésirables d'intérêt particulier**

##### Immunogénicité

Douze patients ont eu un test de détection des anticorps non neutralisants positif à l'inclusion, avant l'administration d'ELOCTA (5 patients dans l'étude A-LONG et 7 dans l'étude Kids-A-LONG) : les concentrations ont diminué et le test s'est révélé négatif en fin d'étude pour 6 d'entre eux.

Six patients de l'étude A-LONG ont développé des anticorps non neutralisants après la première dose d'ELOCTA (uniquement des patients) : en fin d'étude les tests sont restés positifs pour 2 d'entre eux et étaient négatifs pour les 4 autres. Parmi eux, un patient adulte a eu un test de

<sup>14</sup> Données groupées présentées dans l'EPAR. Disponible sur le site : <http://www.ema.europa.eu>.

détection d'anticorps inhibiteurs positif en semaine 14 (faible titre : 0,73 UB/mL) dont la présence n'a pas été confirmée lors des tests suivants (tests négatifs à J+18, en semaine 28, en fin d'étude en semaine 34 ainsi qu'à 6, 12 et 18 mois au cours de la phase d'extension).  
Le traitement par ELOCTA a pu être poursuivi pour l'ensemble de ces patients.

#### Réactions d'hypersensibilité

Aucune réaction d'hypersensibilité grave ou réaction anaphylactique n'a été rapportée. Douze cas de réactions allergiques non graves ont été rapportés, dont 2 jugés comme liés au traitement.

#### Evénements thromboemboliques

Aucun événement thromboembolique grave n'a été rapporté. Seul un événement non grave est survenu chez un patient, jugé non lié à ELOCTA.

### 8.2.2 Données de pharmacovigilance

Deux rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) ont été finalisés depuis l'obtention de l'AMM aux Etats-Unis en juin 2014. Au cours de la période couverte par ces PSUR (du 6 juin 2014 au 5 juin 2015), 1 071 patients ont été exposés à ELOCTA et 127 302 345 unités ont été administrées pour une exposition de 530 patients-années.

Sur cette période, 4 cas d'inhibiteurs ont été rapportés, tous chez des enfants (âgés de 11 mois à 6 ans) qui avaient déjà reçu précédemment un rFVIII (exposition <50 JCPA pour deux patients et > 50 JCPA pour les deux autres). Dans un cas il s'agissait d'un inhibiteur transitoire et le traitement par ELOCTA a pu être poursuivi.

Il n'a pas été rapporté de réaction allergique grave, de réaction anaphylactique, ni d'événement thromboembolique. Deux cas de réactions d'hypersensibilité non graves ont été rapportés (rash chez un enfant de 3 ans et un homme de 50 ans).

### 8.2.3 Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques reprend les éléments suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	Développement d'inhibiteurs (anticorps anti-FVIII)
<b>Risques potentiels importants</b>	Réactions d'hypersensibilité ou anaphylaxie
	Erreur médicamenteuse
	Evénements thromboemboliques graves chez les patients à risque thromboembolique
<b>Informations manquantes</b>	Tolérance chez les enfants < 2 ans
	Tolérance chez les patients ≥ 65 ans
	Tolérance chez les patients insuffisants rénaux
	Tolérance chez les patients naïfs de traitement (PUPs)
	Administration pour l'induction de tolérance immune (ITI)
	Administration chez les femmes (incluant les femmes enceintes et allaitantes)

Des études post-commercialisation visant notamment à apporter des données dans les populations non incluses dans le plan de développement cliniques sont prévues ou déjà en cours (cf. 08.4 Programme d'études).

ELOCTA sera par ailleurs intégré au programme de pharmacovigilance européen EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance*).

## 08.3 Résumé & discussion

L'efficacité clinique et la tolérance d'ELOCTA ont été évaluées dans deux études de phase III non comparatives, l'étude A-LONG chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans et l'étude Kids-A-LONG chez l'enfant de moins de 12 ans. Tous les patients étaient atteints d'une forme sévère d'hémophilie A et avaient été préalablement traités par FVIII (au moins 150 JCPA pour les patients âgés d'au moins 12 ans et 50 JCPA pour ceux de moins de 12 ans).

L'étude A-LONG a inclus 165 patients âgés de 12 à 65 ans, dont 13 adolescents. Cette étude comportait 3 bras de traitement : prophylaxie à long terme individualisée 25 à 65 UI/kg tous les 3 à 5 jours (n=117), prophylaxie hebdomadaire 65 UI/kg une fois par semaine (n=24) et traitement à la demande des épisodes hémorragiques uniquement (n=23). L'étude prévoyait également un sous-groupe pour l'évaluation en situation chirurgicale.

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, ratio =0,08 ; IC95% [0,05 ; 0,13] ; p<0,01. A noter qu'il n'y a pas eu de randomisation des patients entre ces deux bras. L'intervalle médian entre deux injections dans le groupe prophylaxie individualisée a été de 3,51 jours (2,9 à 5).

Au total 757 épisodes hémorragiques ont nécessité l'administration d'ELOCTA dont 97,8% ont été contrôlés avec une à deux injections. L'efficacité de la première injection a été jugée excellente ou bonne par le patient dans 78,1% (582/745) des cas : 79,7% pour la prophylaxie individualisée, 64,0% pour la prophylaxie hebdomadaire et 80,2% pour le traitement à la demande.

L'efficacité d'ELOCTA en prophylaxie chirurgicale, évaluée par le chirurgien, a été jugée excellente ou bonne pour l'ensemble des interventions chirurgicales majeures (n=9) qui ont été réalisées.

L'efficacité du schéma prophylactique en une seule injection hebdomadaire apparaît moindre que celle de la prophylaxie individualisée, raison pour laquelle ce schéma n'a pas été validé par l'EMA et ne figure pas au RCP.

L'étude Kids-A-LONG a évalué le traitement par ELOCTA chez 69 enfants qui recevaient tous un traitement prophylactique à long terme instauré à la dose de 25 à 50 UI/kg deux fois par semaine, avec des ajustements autorisés par le protocole (dose maximale ≤80 UI/kg et intervalle entre les injections d'au moins 2 jours). La majorité (n=63/71, 88,7%) était déjà sous traitement prophylactique avant inclusion et le TAH médian à l'inclusion était de 2,0 (0 à 36).

Au total, 53,6% (n=37/69) des patients ont rapporté au moins un saignement au cours de l'étude. Le TAH médian a été de 1,96 (IQR [0,0 ; 3,96]) pour l'ensemble des patients inclus, de 0,00 (IQR [0,0 ; 3,96]) pour les patients âgés de moins de 6 ans et de 2,01 (IQR [0,0 ; 4,04]) pour les patients entre 6 et 11 ans. La réponse a été jugée bonne ou excellente par le soignant pour 89,4% (93/104) des injections reçues en vue de traiter les saignements, résultat similaire quel que soit l'âge. La plupart des saignements (93,0%) a été contrôlée par une ou deux injections d'ELOCTA.

L'efficacité en prophylaxie chirurgicale chez l'enfant n'a pas pu être évaluée.

La tolérance a été évaluée chez 233 patients au cours études A-LONG, Kids A-LONG et de l'étude d'extension ASPIRE (données à 18 mois disponibles pour 121 patients d'au moins 12 ans et à 6 mois pour 22 enfants de moins de 12 ans). Le profil de tolérance est apparu similaire chez l'enfant et l'adulte. Aucun des événements indésirables graves rapportés n'a été considéré comme lié à ELOCTA. Il n'a pas été rapporté de réaction allergique grave, de réaction anaphylactique, ni d'événement thromboembolique grave. Seul un cas d'apparition d'inhibiteurs transitoire a été rapporté chez un adulte dans l'étude A-LONG.

D'après les données de pharmacovigilance recueillies aux Etats-Unis entre juin 2014 et juin 2015, un total de 1071 patients ont reçu ELOCTA pour une exposition de 530 patients-années. Sur cette période 4 cas d'inhibiteurs ont été rapportés, dont un cas d'inhibiteur transitoire, tous chez des enfants, âgés entre 11 mois et 6 ans et atteints d'hémophile A sévère (dont deux PUPs).

L'EPAR mentionne le fait que 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.

Comme pour les autres facteurs VIII, les risques à surveiller et mentionnés dans le PGR sont notamment l'apparition d'inhibiteurs au FVIII ainsi que la survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une thrombose.

Les études pivots n'ont pas inclus de patients âgés de moins de deux ans ou de plus de 65 ans, ni de patients naïfs de traitement par facteur VIII. Des études sont en cours pour documenter l'efficacité et l'immunogénicité d'ELOCTA à long terme (jusqu'à 4 ans) ainsi que dans la population de patients naïfs de traitement (PUPs).

### Conclusions

Les schémas thérapeutiques utilisés dans les deux études de phase III pour la prophylaxie au long cours 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. Il ne peut être tiré de conclusion des comparaisons avant/après réalisées en raison de leurs limites méthodologiques.

## 08.4 Programme d'études

Deux études cliniques, faisant partie du PGR, sont en cours :

- **Phase d'extension ASPIRE (étude 8HA01EXT)**: les résultats finaux de cette étude, dont les résultats d'une analyse intermédiaire ont été déposés, sont attendus pour 2018. Cette étude, qui a inclus des patients ayant participé aux études de phase III A-LONG et Kids-A-LONG, a pour principal objectif de fournir des données de tolérance à long terme.
- **Etude 997HA306** : étude dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance d'ELOCTA chez les patients non préalablement traités (PUPs) hémophiles A sévères, dont des enfants âgés de moins de 2 ans. Le rapport d'étude final est attendu pour 2020.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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

Le traitement de première intention de l'hémophilie A est substitutif et repose sur l'administration de concentrés de facteur VIII de coagulation. Selon les recommandations, ils peuvent être administrés<sup>15</sup> :

- en traitement 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,
- en traitement préventif :
  - o en prophylaxie primaire : elle concerne les enfants hémophiles sévères avant l'âge de deux ans et la survenue de la deuxième hémarthrose,

---

<sup>15</sup> Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide – Affection Longue Durée. Haute Autorité de Santé. 2007

- en prophylaxie secondaire (à long terme ou périodique) après la survenue de la deuxième hémarthrose,
- en prévention des saignements en cas de chirurgie ou d'actes invasifs (selon la sévérité et le risque hémorragique attendu).

Certains FVIII (selon l'AMM) peuvent être utilisés pour l'induction d'une tolérance immune chez les patients présentant des anticorps inhibiteurs.

Pour la prophylaxie au long cours chez les enfants hémophiles A sévères, selon les recommandations françaises de la COMETH, le schéma thérapeutique repose sur une succession de quatre paliers thérapeutiques définis par une dose et un rythme d'injection :

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

L'évaluation du palier se fait essentiellement sur la symptomatologie clinique et moins sur le taux de facteur VIII circulant, après une période de 3 mois. L'objectif immédiat est l'absence d'hémarthrose. Lors de l'évaluation clinique trimestrielle, la prophylaxie est intensifiée d'un palier si les saignements enregistrés ne correspondent pas à cet objectif.

Au cours des paliers 3 et 4, en cas d'échec ou d'impression clinique d'efficacité insuffisante de la prophylaxie par rapport au schéma thérapeutique en cours, il est suggéré la réalisation d'une étude des paramètres de pharmacocinétique (par exemple : FVIII résiduel ± récupération ± demi vie). La décision et le choix des paramètres de pharmacocinétique sont laissés à la discrétion des cliniciens.

#### Place d'ELOCTA dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles et de l'absence d'étude comparative, la Commission considère qu'ELOCTA fait partie des concentrés de facteur VIII de première intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie A.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

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

► ELOCTA est un traitement de substitution à visée curative et préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'ELOCTA est important.

► Il s'agit d'une spécialité de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (FVIII d'origine plasmatique ou autres FVIII recombinants).

► Intérêt de santé publique :

Malgré la gravité de l'hémophilie A, le poids de cette maladie peut être considéré comme faible du fait de sa rareté. L'amélioration de la prise en charge des maladies rares constitue un

besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique et plan national maladies rares 2011-2014).

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact direct d'ELOCTA sur la morbi-mortalité par rapport à celui des autres traitements existants, y compris en termes de développement d'anticorps inhibiteurs. Compte-tenu de ces éléments, il n'est pas possible de prédire avec assurance qu'ELOCTA permettra d'améliorer la couverture du besoin identifié de santé publique, notamment en termes de survenue d'anticorps inhibiteurs, complication majeure du traitement substitutif actuellement.

Du fait de sa demi-vie prolongée, ELOCTA pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie des patients en diminuant la fréquence des injections. Les études disponibles ne permettent pas de démontrer un impact sur ces critères.

Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité ELOCTA.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ELOCTA est important dans l'indication « Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A ».**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A » et aux posologies de l'AMM.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ELOCTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement et la prophylaxie de l'hémophilie A par rapport aux autres traitements disponibles.

## 010.3 Population cible

Selon les données du réseau FranceCoag<sup>16</sup>, environ 5 400 patients atteints d'une hémophilie A sont actuellement suivis<sup>17</sup> en France et donc susceptibles de recevoir un concentré de facteur VIII tel qu'ELOCTA.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnements

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

<sup>16</sup> Le réseau FranceCoag est un dispositif national reposant sur un suivi de cohorte de patients porteurs d'un déficit héréditaire en protéines coagulantes, dont l'hémophilie, coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire depuis 2004.

<sup>17</sup> Réseau Francecoag. Mise à jour septembre 2015. Accessible sur : [http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats\\_page.jsp?stat2=on](http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on)