

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**5 juin 2019**

*Date d'examen par la Commission : 10 avril 2019*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 17 avril 2019  
a fait l'objet d'une audition le 5 juin 2019.*

***damoctocog alfa pegol***

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

B/1 (CIP : 34009 301 646 6 2)

**JIVI 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 (CIP : 34009 301 646 8 6)

**JIVI 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 (CIP : 34009 301 646 9 3)

**JIVI 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 (CIP : 34009 301 647 0 9)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	<b>B02BD02 (Antihémorragique - Facteur VIII de la coagulation recombinant)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII), à partir de 12 ans et préalablement traités. »</b>

***Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

<b>SMR</b>	<b><u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</b>
<b>ASMR</b>	<b>Sans objet</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>Considérant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de l'efficacité de JIVI dans le traitement et la prévention des saignements en cas d'hémophilie A sévère dans une étude non comparative,</li> <li>- l'absence de donnée démontrant que JIVI apporte un bénéfice, notamment en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport aux alternatives disponibles,</li> <li>- qu'aucun élément à ce jour ne permet d'exclure l'apparition d'effets cliniques délétères liés à une potentielle accumulation de PEG, notamment dans les plexus choroïdes, au terme de nombreuses années de traitement, dans un contexte où les alternatives disponibles ne présentent pas ce risque,</li> <li>- le risque potentiel de perte d'efficacité associée aux anticorps anti-PEG dans la population de l'AMM, figurant comme risque important identifié dans le PGR, compte tenu des cas observés uniquement chez les enfants de moins de 6 ans (population hors AMM),</li> <li>- les nombreuses alternatives thérapeutiques,</li> </ul> <p>la Commission considère que JIVI n'a pas de place dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A à partir de 12 ans et préalablement traités.</p>
<b>ISP</b>	<b>JIVI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22 novembre 2018.  L'AMM est soumise à l'obligation de : <ul style="list-style-type: none"><li>- mettre en place une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle afin d'évaluer la sécurité et les effets à long terme des dépôts de polyéthylène glycol (PEG) dans le plexus choroïde du cerveau et les autres tissus/organes,</li><li>- fournir des données cliniques supplémentaires pour atteindre 200 patients traités, afin d'explorer la sécurité et l'efficacité à long terme. Ces données proviendront des patients inclus dans l'étude PASS interventionnelle et dans les phases d'extension des études pivots.</li><li>- un plan de gestion des risques (cf. paragraphe 07.2.4).</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de six mois. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.
Classification ATC	2018 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres hémostatiques B02BD Facteur de coagulation sanguine B02BD02 Facteur VIII de coagulation sanguin

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité JIVI (damoctocog alfa pegol) sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

JIVI est un nouveau concentré de facteur VIII recombinant (rFVIII) humain, à demi-vie prolongée, indiqué dans la prise en charge des patients avec une hémophilie A à partir de 12 ans et préalablement traités.

JIVI a pour principe actif le damoctocog alfa pégol. Il s'agit d'un facteur VIII recombinant délété du domaine B, conjugué par liaison covalente à une molécule de polyéthylène glycol (PEG) de 60 kDa non linéaire (2 chaînes de 30 kDa). La pégylation du FVIII permet de diminuer sa clairance et ainsi d'augmenter sa demi-vie.

Un FVIII « à demi-vie prolongée » est déjà disponible, ELOCTA<sup>1</sup>, utilisant une technologie autre que la pégylation pour le prolongement de la demi-vie du FVIII (fusion avec le fragment Fc d'une immunoglobuline humaine recombinante) avec une AMM plus large que JIVI car non restreinte aux patients à partir de l'âge de 12 ans.

Parmi les concentrés de FVIII et FIX ayant une AMM, seuls ceux pégylés (ADYNOVI et REFIXIA<sup>2</sup>) ont une AMM restreinte aux patients de plus de 12 ans, compte tenu des incertitudes quant à l'impact clinique à long terme d'une potentielle accumulation de PEG dans les tissus en particulier

<sup>1</sup> Avis de la Commission du 17 février 2016 sur ELOCTA : SMR important et ASMR V. Une étude a fait la démonstration d'une demi-vie prolongée d'ELOCTA en comparaison au FVIII non modifié ADVATE.

<sup>2</sup> Avis de la Commission du 31 janvier 2018 sur REFIXIA : SMR insuffisant.  
Avis de la Commission du 10 avril 2019 sur ADYNOVI : SMR insuffisant.

dans le plexus choroïde. S'agissant de JIVI, le laboratoire n'a pas demandé d'AMM chez les enfants de moins de 12 ans.

Pour rappel, la pégylation est une technologie déjà utilisée pour plusieurs médicaments, notamment pour des médicaments autorisés en pédiatrie dans le traitement de l'hépatite C chronique ou de la leucémie<sup>3</sup>. Néanmoins aucun de ces médicaments n'est destiné à être administré par voie intraveineuse de façon répétée et potentiellement à vie dès l'âge de 12 ans.

Dans l'hémophilie, le développement de concentrés de FVIII à demi-vie prolongée vise essentiellement à alléger les contraintes d'administration en prophylaxie, tout particulièrement chez les jeunes enfants atteints d'une forme sévère d'hémophilie, en diminuant le nombre d'injections hebdomadaires et potentiellement le recours à un dispositif d'accès veineux central. Pour la prophylaxie à long terme chez les patients âgés d'au moins 12 ans, la posologie recommandée dans le RCP de JIVI est de 45 à 60 UI/kg tous les 5 jours (selon les caractéristiques cliniques du patient la dose pourrait également être de 60 UI/kg tous les 7 jours ou 30 à 40 UI/kg deux fois par semaine). Pour les FVIII dits conventionnels, la posologie initiale recommandée est habituellement de 20 à 40 UI/kg 2 à 3 fois par semaine ou à des intervalles de 2 à 3 jours, et pour ELOCTA de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII), à partir de 12 ans et préalablement traités. »

## 04 POSOLOGIE

---

### « Surveillance du traitement

Pendant le traitement, il est conseillé d'effectuer un dosage approprié des taux de facteur VIII afin de confirmer que des taux adéquats de FVIII ont été atteints. La réponse au facteur VIII est susceptible de varier d'un patient à un autre, se manifestant par une demi-vie du produit et une récupération différentes. La dose, déterminée en fonction du poids corporel, peut nécessiter un ajustement chez les patients en surcharge pondérale. En cas d'intervention chirurgicale majeure en particulier, la surveillance précise du traitement substitutif par l'analyse de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Lorsqu'une mesure du temps de céphaline activé (TCA) in vitro par un test chromométrique en un temps est réalisée pour déterminer l'activité du facteur VIII dans les échantillons de sang des patients, les résultats peuvent être affectés de manière significative par le type de réactif de TCA et le standard de référence utilisés lors du dosage, l'activité du facteur VIII pouvant être surestimée ou sous-estimée.

Il est à noter qu'il peut exister des écarts significatifs entre les résultats de TCA obtenus avec un test chromogénique et ceux obtenus avec certains tests chromométrique en un temps selon le type de réactifs utilisés. Ce point est important lors de la surveillance de l'activité du facteur VIII de Jivi et en cas de changement de laboratoire et/ou de réactifs utilisés pour le dosage. Ceci s'applique également aux facteurs VIII modifiés à longue durée d'action.

Les laboratoires ayant l'intention de mesurer l'activité de Jivi doivent contrôler l'exactitude de leurs procédures. Une étude de terrain a montré que l'activité du facteur VIII de Jivi pouvait être mesurée avec précision dans le plasma en utilisant soit un dosage de substrat chromogène (SC) validé, soit un test chromométrique en un temps avec des réactifs spécifiques. Pour Jivi, certains tests en un temps à base de silice (APTT-SP, STA-PTT, par exemple) peuvent conduire à une sous-estimation de l'activité du facteur VIII de Jivi dans les échantillons de plasma ; avec certains réactifs, par exemple les activateurs à base de kaolin, il existe un risque de surestimation.

---

<sup>3</sup> ONCASPAR et PEGASYS.

L'effet clinique du facteur VIII est l'élément le plus important pour l'évaluation de l'efficacité du traitement. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie au cas par cas pour chaque patient afin d'atteindre des résultats cliniques satisfaisants. Si la dose calculée ne permet pas d'atteindre les taux de facteur VIII attendus ou si le saignement n'est pas contrôlé après administration de la dose calculée, la présence d'un inhibiteur circulant du facteur VIII ou d'anticorps anti-PEG chez le patient doit être envisagée.

### Posologie

La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administrées est exprimé en Unités Internationales (UI) par rapport au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit – de préférence – en UI (par rapport à un Standard International pour le facteur VIII plasmatique).

Une UI de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un mL de plasma humain normal.

### *Traitement à la demande*

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'1 UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5 % à 2,5 %.

La dose nécessaire de Jivi est déterminée en utilisant la formule suivante :

$$\text{Nombre d'unités nécessaires} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (\% ou UI/dL)} \times \text{l'inverse de la récupération observée (c.-à-d. 0,5 pour une récupération de 2,0 \%)}$$

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être définies en fonction de l'efficacité clinique requise et adaptées au cas par cas.

Dans les différentes situations hémorragiques ci-dessous, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux d'activité plasmatique indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée. Le tableau suivant peut être utilisé à titre indicatif pour définir la posologie au cours des épisodes hémorragiques et lors d'une chirurgie :

**Tableau 1. indications sur la posologie à utiliser au cours des épisodes hémorragiques et lors d'une chirurgie chez les adolescents et les adultes**

Importance de l'hémorragie/type d'acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)	Fréquence des injections (heures) / Durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u>		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 - 40	Répéter l'injection toutes les 24 à 48 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à ce que l'épisode hémorragique soit résolu, indiqué par la disparition de la douleur, ou jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus étendu	30 - 60	Répéter les injections toutes les 24 à 48 heures pendant 3 à 4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
<u>Pronostic vital engagé</u> Hémorragies	60 - 100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition de la menace vitale.
<u>Chirurgie</u>		
Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	30 - 60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
<u>Chirurgie majeure</u>	80 - 100 (pré- et postopératoire)	Répéter la dose toutes les 12 à 24 heures jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl).

### Prophylaxie

Toutes les décisions de traitement pour déterminer les schémas thérapeutiques prophylactiques appropriés doivent s'appuyer sur le jugement clinique en tenant compte des caractéristiques spécifiques du patient et de la réponse au traitement.

Pour le traitement prophylactique, la dose est de 45 à 60 UI/kg tous les 5 jours. Selon les caractéristiques cliniques du patient, la dose pourrait également être de 60 UI/kg tous les 7 jours ou 30 à 40 UI/kg deux fois par semaine.

Pour les patients en surpoids, la dose maximale par injection pour le traitement prophylactique ne doit pas dépasser 6000 UI environ.

### *Population pédiatrique*

JIVI n'est pas indiqué chez les patients non préalablement traités et chez les patients âgés de moins de 12 ans.

### *Adolescents*

La posologie pour le traitement à la demande et le traitement prophylactique chez les patients adolescents est la même que chez l'adulte.

### *Population gériatrique*

L'expérience chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée. »

## **05** BESOIN MEDICAL

---

L'hémophilie A est une maladie de transmission héréditaire récessive (chromosome X) due à un déficit en facteur VIII. Elle survient quasi exclusivement chez les garçons et est transmise par les femmes dites conductrices. Sa prévalence en Europe est estimée à environ 1/6 000.

La sévérité clinique de l'hémophilie A dépend du taux plasmatique en facteur VIII : sévère (<1 UI/dL), modérée (1-5 UI/dL) ou mineure (6-40 UI/dL). Selon les données du réseau FranceCoag<sup>4</sup>, parmi les 5 997 patients hémophiles A suivis en France en décembre 2017, environ un tiers avait une forme sévère, 15% une forme modérée et 55% 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 traitées, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme ou chirurgie.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme, et plus particulièrement l'arthropathie hémophilique. Cette prise en charge est basée sur le traitement substitutif par administration intraveineuse de concentrés de facteur VIII.

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 la contrainte thérapeutique liée aux injections intraveineuses répétées. La prophylaxie consiste en des injections préventives de facteur VIII, généralement pluri-hebdomadaires, dès la 1<sup>ère</sup> ou la seconde hémarthrose de préférence,

<sup>4</sup> Réseau FranceCoag. Hémophilie A. Statistiques nationales.  
[https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats\\_page.jsp?stat2=on](https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on)

administrées selon des paliers définis et devant être poursuivies au moins jusqu'à la fin de la croissance.

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. 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 recombinants, le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII est la complication la plus sévère du traitement et se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Cette complication est plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères : elle surviendrait chez près de 30 % des patients hémophiles sévères, en général dès les premières expositions au FVIII, et serait plutôt de l'ordre de 5 à 10 % en cas de forme modérée ou mineure. 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'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. En cas d'épisode hémorragique, 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.

Le risque d'immunisation est multifactoriel et dépend avant tout de facteurs intrinsèques aux patients (mutations génétiques, antécédents familiaux, ethnies, ...) et de l'ancienneté de l'exposition au facteur VIII : le risque est majeur chez les patients non préalablement traités (PUPs) 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 (PTPs) est considérée comme à faible risque d'inhibiteur. Néanmoins les mécanismes et les différents facteurs de risque d'une immunisation ne sont à ce jour pas complètement élucidés. Des incertitudes persistent notamment sur le rôle joué par l'origine plasmatique ou recombinante du FVIII, ce point restant controversé.

De nombreux concentrés de FVIII sont actuellement disponibles, d'origine plasmatique ou recombinante, contribuant à la couverture du besoin médical. On dispose également de l'emicizumab (HEMLIBRA) pour la prophylaxie au long cours chez les patients hémophiles A avec inhibiteur. En dehors du risque d'inhibiteurs, l'une des principales problématiques liées au traitement de l'hémophilie A sévère et parfois de l'hémophilie modérée est la contrainte thérapeutique liée aux injections intraveineuses répétées chez les enfants sous prophylaxie. Pour la prophylaxie à long terme, la posologie initiale recommandée pour les FVIII dits conventionnels est habituellement de 20 à 40 UI/kg 2 à 3 fois par semaine ou à des intervalles de 2 à 3 jours, et pour ELOCTA de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours<sup>5</sup>. Un autre rFVIII à demi-vie prolongée pégylé (ADYNOVI) a obtenu son AMM en janvier 2018 mais n'est à ce jour pas disponible<sup>6</sup>. La posologie recommandée en prophylaxie est de 40 à 50 UI/kg deux fois par semaine à 3 ou 4 jours d'intervalle.

Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées qui permettraient d'alléger les contraintes liées aux schémas d'administration en prophylaxie au long cours. Le besoin médical est donc partiellement couvert par les concentrés de FVIII disponibles.

---

<sup>5</sup> Ces recommandations se basent sur les schémas évalués lors des études cliniques.

<sup>6</sup> Avis de la Commission du 10 avril 2019 sur ADYNOVI (SMR insuffisant).

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Caractéristiques	Indication	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.	01/07/2015 (réévaluation du SMR)	Important	ASMR V	Oui
<b>HELIXATE NEXGEN</b> (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>			01/07/2015 (réévaluation du SMR)		-	Oui
<b>ADVATE</b> (octocog alfa) <i>Baxter</i>	Cellules CHO Pleine longueur		16/06/2004 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
			18/01/2006 (extension chez l'enfant < 6 ans)			
<b>REFACTO AF</b> (morococog alfa) <i>Pfizer</i>	Cellules CHO Domaine B tronqué		07/07/1999 (avis d'inscription REFACTO)	Important	-	Oui
			29/04/2009 (avis d'inscription REFACTO AF)			
<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). Peut être utilisé à tout âge.	02/04/2014 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
<b>NUWIQ</b> (simocog alfa) <i>Octapharma</i>	Cellules humaines HEK 293 F Domaine B tronqué		22/07/2015 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui

<b>IBLIAS</b> (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>	Cellules BHK Pleine longueur		14/12/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui
<b>KOVALTRY</b> (octocog alfa) <i>Bayer Healthcare</i>			14/12/2016 Inscription		ASMR V	Oui
<b>AFSTYLA</b> (lonococog alfa) <i>CSL Behring</i>	Cellules CHO Domaine B tronqué		5/07/2017 Inscription	Important	ASMR V	Oui
<b>ELOCTA</b> (efmroctocog alfa) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Cellules humaines HEK 293 F Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)	17/02/2016 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
<b>Facteurs VIII d'origine plasmatique</b>						
<b>FACTANE</b> (FVIII de coagulation humain) <i>LFB- Biomédicaments</i>		Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII. 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)	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).	04/10/2006 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
<b>Autre</b>						
<b>HEMLIBRA</b> (anticorps monoclonal humanisé bispécifique) <i>Roche SAS</i>		HEMLIBRA est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII.	<i>En cours d'évaluation par la CT dans cette extension d'indication</i>			

La spécialité HEMLIBRA, qui dispose d'une AMM dans une même situation clinique que JIVI est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent. Néanmoins, la CT souligne qu'elle n'a pas encore évalué HEMLIBRA dans cette situation.

Bien que disposant d'une AMM dans « le traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A », ADYNOVI n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis de la Commission du 10 avril 2019).

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

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

## 06.3 Informations sur le médicament au niveau international

### ► AMM à l'étranger

Les pays en dehors de l'Europe ayant autorisé la mise sur le marché de JIVI sont indiqués dans le tableau ci-après.

Pays	AMM	
	Oui/Non Si non pourquoi	Indication
Etats-Unis	30 août 2018	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A âgés de plus de 12 ans (déficit congénital en facteur VIII).
Japon	21 septembre 2018	
Canada	24 octobre 2018	

### ► Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non Si non pourquoi	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Evaluation en cours	-
Allemagne	Evaluation en cours	-
Pays-Bas	Evaluation en cours	-
Belgique	Evaluation en cours	-
Espagne	Evaluation en cours	-
Italie	Evaluation en cours	-
Canada	Evaluation en cours	-
Etats-Unis	Oui	Patient hémophile A de plus de 12 ans et préalablement traités
Japon	Oui	Patient hémophile A de plus de 12 ans et préalablement traités

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cette demande d'inscription s'appuie principalement sur les données suivantes :

- une étude clinique de phase III partiellement randomisée, en ouvert, ayant inclus des patients d'au moins 12 ans atteints d'une forme sévère d'hémophilie A et préalablement traités par FVIII (étude PROTECT VIII). Cette étude a évalué JIVI dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies, notamment dans un contexte chirurgical ;
- les résultats d'une analyse intermédiaire de la phase d'extension optionnelle de l'étude PROTECT VIII (étude PROTECT EXTENSION). Cette phase d'une durée d'au moins 5 ans est toujours en cours.

D'autres données ont été fournies par le laboratoire mais ne seront pas détaillées dans le présent document :

- une étude de pharmacocinétique ayant comparé le profil pharmacocinétique de JIVI à celui d'un concentré de FVIII non modifié commercialisé (KOGENATE FS). Les résultats, qui montrent notamment que la demi-vie terminale de JIVI est prolongée par rapport à celle de KOGENATE FS (environ 1,4 fois plus longue), ne présentent pas d'intérêt pour l'évaluation clinique par la Commission et ne seront donc pas détaillés (cf. RCP pour le profil pharmacocinétique) ;

- l'étude de phase III ayant évalué JIVI chez les enfants de moins de 12 ans (PROTECT Kids), population non concernée par l'AMM (AMM non demandée par le laboratoire) ;
- Des comparaisons des consommations annuelles en FVIII pour la prophylaxie au long cours entre JIVI et différents concentrés de FVIII dont certains à demi-vie prolongée (ADVATE, ELOCTA, ADYNOVI). Ces analyses ont été réalisées par comparaisons indirectes appariées (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons, MAIC*), approche s'expliquant par l'absence d'étude comparative entre JIVI et les différents concentrés de FVIII disponibles<sup>7</sup>. Ces comparaisons ont été réalisées à partir des données sources de l'étude pivot pour JIVI et des données agrégées issues des publications pour les autres FVIII, en notant qu'il existe des disparités entre les études incluses notamment en termes de profil de patients (âge, origine ethnique, sévérité de l'hémophilie, profil de saignement, facteurs de risque, modalité de traitement antérieur) et de durée de suivi. L'objectif principal était la comparaison de l'efficacité et non celle des consommations en FVIII. Seuls un abstract et une présentation résumée de la méthodologie et des résultats ont été déposés par le laboratoire. Compte tenu de ces différents éléments, ces analyses ne sont pas prises en compte.

## 07.1 Efficacité

### 7.1.1 Prophylaxie à long terme et traitement à la demande (PROTECT VIII – partie A)

#### 7.1.1.1 Principaux éléments de méthode

Référence	Etude PROTECT VIII (13024) phase principale, Partie A <b>Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. J Thromb Haemost.2017;15(3):411–419.</b>
Type de l'étude	Etude de phase II/III internationale, prospective, en ouvert, non comparative pour l'évaluation de l'efficacité clinique. Les patients ont été inclus dans 58 centres, dont 6 patients en France. L'étude s'est déroulée entre avril 2012 et juin 2014.
Objectifs de l'étude	<b>Principal</b> : évaluer l'efficacité de JIVI dans le traitement et la prévention des hémorragies. <b>Secondaires</b> : évaluer la tolérance (dont l'immunogénicité), la qualité de vie et le profil pharmacocinétique.
Critères de sélection	<b>Principaux critères d'inclusion</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients âgés de 12 à 65 ans atteints d'hémophilie A sévère définie par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• taux d'activité de facteur VIII &lt; 1% à la sélection,</li> <li>• OU en cas de taux d'activité de facteur VIII ≥1% à la sélection : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ une hémophilie A avec un taux &lt;1% documenté,</li> <li>▪ une évaluation de l'activité du facteur VIII effectuée au cours d'une autre étude clinique réalisée par Bayer dans l'hémophilie.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- patients préalablement traités avec une exposition à autre FVIII ≥ 150 jours,</li> <li>- traitement par FVIII en cours au moment de l'inclusion, à la demande ou en prophylaxie</li> <li>- absence d'inhibiteur à l'inclusion et absence de signes cliniques ou de symptômes diminuant la réponse à l'administration d'un facteur VIII,</li> <li>- absence d'antécédent de formation d'inhibiteurs.</li> </ul> <b>Principaux critères de non-inclusion</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- autre maladie de la coagulation que l'hémophilie A,</li> <li>- patient ayant reçu récemment un médicament pégylé (&lt;30 jours),</li> <li>- maladie hépatique active (taux d'ALAT/ASAT &gt; 5 fois la LSN), ou présence d'une hépatopathie sévère objectivée par un INR&gt;4, une hypoalbuminémie et une hypertension significative de la veine porte.</li> <li>- trouble de la fonction rénale (créatinine sérique &gt; 2,0mg/dl).</li> </ul>
Groupes de traitement et déroulement de l'étude	Après la phase de screening, les patients choisissaient de recevoir JIVI : <ul style="list-style-type: none"> <li>- à la demande,</li> <li>- ou en prophylaxie au long cours (3 schémas thérapeutiques évalués).</li> </ul>

<sup>7</sup> Cette approche a été préférée par le laboratoire par rapport à une méta-analyse en réseau compte tenu du caractère non comparatif des études pivots ayant évalué les différents concentrés de FVIII.

La durée totale de la partie A de l'étude était de 36 semaines (exposition cumulée de 50 jours pour au moins 50 patients).

**Groupe traité à la demande**

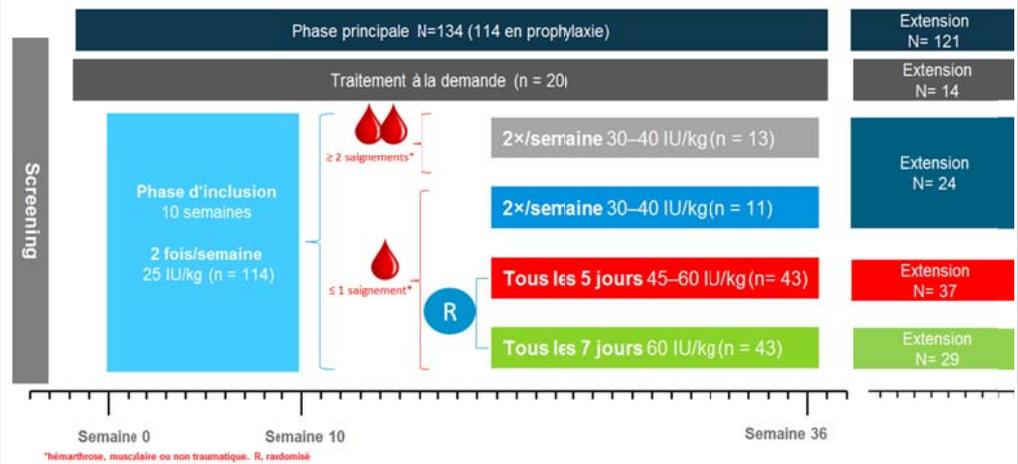
- suivi d'une durée totale de 36 semaines,
- posologie : 60 UI/kg par injection maximum.

**Groupes prophylaxies**

- période d'observation de 10 semaines afin d'évaluer le profil de saignement des patients sous une prophylaxie à la posologie de 25 UI/kg x2 par semaine,
- le schéma prophylactique pour le reste de l'étude dépendait du nombre de saignements spontanés articulaires et/ou musculaires survenus au cours de la phase d'observation :
  - ≥ 2 saignements : groupe Q2 traités par 30-40 UI/kg x2 par semaine.
  - ≤ 1 saignement : randomisation dans le groupe Q5 (une injection de 45-60 UI/kg tous les 5 jours) ou le groupe Q7 (une injection de 60 UI/kg tous les 7 jours).
  - les patients avec ≤ 1 saignement n'ayant pu être inclus dans les groupes Q5 et Q7 car les inclusions étaient closes (n=13) ont été inclus dans un 4<sup>ème</sup> groupe (Q2 add) traités selon les mêmes modalités que le groupe Q2.
- En cas de saignement intercurrent, la posologie maximale était de 60 UI/kg par injection.

L'évaluation de l'efficacité d'une prophylaxie par JIVI a été évaluée pendant la seconde phase de traitement d'une durée de 26 semaines.

**Figure 1. Schéma de l'étude clinique PROTECT VIII**



Les patients devaient poursuivre la même fréquence d'injection jusqu'à la fin de l'étude, les doses pouvant être adaptées par l'investigateur dans le respect des valeurs minimales et maximales de chaque bras de traitement.

Il était néanmoins possible de changer de groupe une fois pour les patients recevant 1 injection tous les 5 ou 7 jours en cas de hausse de la fréquence des saignements jugée inacceptable par le patient lui-même. Il était alors considéré comme en échec de traitement mais était maintenu dans l'étude pour l'évaluation de la tolérance et pouvait participer à la phase d'extension.

**Phase d'extension**

Une phase d'extension était proposée aux patients ayant terminé la partie A ou B, pour une durée minimale de 6 mois et une exposition cumulée d'au moins 100 jours. La phase d'extension, toujours en cours, prévoit de suivre des patients pendant plus de 5 ans.

**Critère de jugement principal**

**Prophylaxie** : taux annualisé d'hémorragies (TAH). Les événements étaient rapportés par le patient lui-même ou l'investigateur selon la prise en charge.

**Traitement à la demande** : évaluation de la réponse au traitement (patient ou investigateur) sur une échelle à 4 niveaux (faible, modérée, bonne, excellente).

La réponse au traitement était évaluée à partir des échelles suivantes :

- si administration à domicile pour prévenir ou traiter un saignement (patient ou soignant):
  - o excellente : soulagement rapide de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement administration d'une injection supplémentaire,
  - o bonne : soulagement notable de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement, mais pouvant nécessiter plus d'une perfusion pour la résolution complète.
  - o modérée : soulagement de la douleur probable ou léger, ayant nécessité plus

	<p>d'une injection pour la résolution complète.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o insuffisante : aucune amélioration ou aggravation de l'état.</li> </ul> <p>- <u>si saignement majeur nécessitant une hospitalisation</u> (patient ou soignant):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o excellente : aussi efficace ou meilleur que les autres concentrés de FVIII,</li> <li>o bonne : au moins aussi efficace que les autres concentrés de FVIII,</li> <li>o modérée : moins qu'optimal pour le type de saignement, mais pas besoin de changer de thérapeutique,</li> <li>o insuffisante : réponse thérapeutique inadéquate, nécessitant un changement de thérapeutique.</li> </ul>
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<p><b>Efficacité hémostatique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Description des épisodes hémorragiques selon leur localisation, leur sévérité,...</li> <li>- Injections nécessaires pour résoudre un saignement.</li> </ul> <p><b>Qualité de vie :</b> questionnaires génériques et questionnaires spécifiques à l'hémophilie.</p> <p><b>Tolérance :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evénements indésirables,</li> <li>- Immunogénicité (inhibiteurs anti-FVIII, Ac anti-JIVI, Ac anti-PEG et Ac anti-murins),</li> <li>- Accumulation de PEG dans le plasma.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Aucun calcul n'a été effectué pour estimer le nombre de sujets nécessaire.</p> <p>Sur la base des recommandations de l'EMA relatives au développement clinique des FVIII recombinants<sup>8</sup>, au moins 50 patient PTPs de plus de 12 ans ont été suivis pendant au moins 50 jours d'exposition (avec au moins 12 sujets entre 12 et 18 ans). Vingt patients ont été inclus dans le groupe à la demande afin de démontrer l'efficacité et la tolérance de JIVI dans le traitement des épisodes hémorragiques.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b>Populations d'analyses :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Population de tolérance</u> : patients exposés à au moins 1 dose de JIVI ou pour lesquels une chirurgie était programmée,</li> <li>- <u>Population en intention de traiter (ITT)</u> : ensemble des patients de la population tolérance ayant une donnée concernant l'injection / l'hémorragie soit dans le carnet de suivi journalier du patient soit dans le cahier d'observation,</li> <li>- <u>Population Per-protocol (PP)</u> : ensemble des patients de la population ITT n'ayant pas de déviation majeure au protocole</li> </ul> <p><b>Analyse de l'efficacité</b></p> <p>L'analyse de l'efficacité a été réalisée de façon descriptive sur la population ITT.</p> <p><b>Hypothèse pour conclure à l'efficacité en prophylaxie au long cours</b></p> <p>Le protocole mentionne que l'objectif d'efficacité sera atteint si au moins 50 % des sujets sont répondeurs au traitement. Un répondeur était défini comme un patient ayant moins de 9 saignements annuels sans avoir augmenté sa fréquence d'injection ou sans voir arrêté l'étude prématurément. Le taux de réponse a été évalué sur la période S10 à S36.</p>

## Résultats

### ► Effectifs

Au total, 134 patients hémophiles sévères ont été inclus dans l'un des groupes de traitement et ont reçu au moins une dose de JIVI :

- traitement à la demande : n=20,
- prophylaxie au long cours : n=114
  - 30-40 UI/kg deux fois/semaine : n=13 avec > 2 saignements pendant la phase d'observation (groupe Q2) et n=11 avec ≤ 1 saignement pendant la phase d'observation (groupe Q2add) ;
  - 45-60 UI/kg tous les 5 jours : n=43 ;
  - 60 UI/kg tous les 7 jours : n=43.

Au total 132 patients ont été inclus dans la population ITT (parmi les 114 patients sous prophylaxie 2 ont été exclus malgré 1 injection de JIVI en l'absence de données d'efficacité disponible).

<sup>8</sup> Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. European Medicines Agency. 2011.

Deux patients (n=2) du groupe traitement à la demande et 6 sous prophylaxie ont terminé l'étude prématurément.

#### ► **Caractéristiques des patients inclus (population ITT)**

Les patients étaient âgés en moyenne de 35,9 ans (12 à 62 ans). Moins de 10% des patients étaient âgés de 12 à 17 ans (n=13). L'IMC moyen était de 24,7 kg/m<sup>2</sup>. La majorité était d'origine caucasienne (65,7%). Au cours des 12 mois précédant l'inclusion, 73,1% (n=98/134) des patients avaient au moins une articulation cible (de 65,1% dans le groupe Q5 à 90,9% dans le groupe Q2add).

Le nombre médian de saignements l'année précédant l'inclusion était de 8,5 (Q1;Q3 :2,5;20,5) et le nombre médian annuel d'hémarthroses était de 5 (Q1;Q3 :1,0;15,0) dans les 12 mois précédant l'étude.

Avant inclusion dans l'étude les patients étaient plus fréquemment sous prophylaxie que traités à la demande : 67,9% (n=91) *versus* 33,6% (n=45). Les patients du groupe à la demande étaient tous préalablement traités à la demande au cours des 12 mois précédents l'inclusion. Parmi ceux inclus dans les groupes prophylaxie, 78% recevaient déjà une prophylaxie avant l'inclusion (Q2 : 69%, Q5 : 81,4% et Q7 : 88,4%).

#### ► **Efficacité de la prophylaxie au long cours (sur le TAH)**

Durant la phase principale (S10 à S36), la prophylaxie a été réalisée avec une dose médiane de JIVI par injection de 39,0 UI/kg dans le groupe Q2, 44,9 UI/kg dans le groupe Q5 et de 57,6 UI/kg dans le groupe Q7.

A l'issue de la phase de traitement, le taux de répondeurs (< 9 saignements annuels) était compris entre 69% et 100% selon le groupe. Les TAH médians ont varié entre 2,21 et 7,24 selon les groupes (cf. tableau ci-après).

**Tableau 2. Taux annualisés de saignements sous prophylaxie (S10 à S16 - population ITT)**

		Q2 N= 13	Q2 add N=11	Q5 N=43	Q7 N=43	Total N=110
<b>Taux annualisé de saignements</b>	Moyenne ± SD	7,24 ± 7,50	2,21 ± 2,72	3,30 ± 4,26	6,43 ± 10,04	4,88 ± 7,49
	Médiane (Q1 ; Q3)	4,11 (2,0 ; 10,5)	1,93 (0,0 ; 5,24)	1,93 (0,0 ; 4,23)	3,85 (0,0 ; 6,47)	2,09 (0,0 ; 6,05)
<b>Nombre de patient sans saignement (%)</b>		2 (15,4%)	5 (45,5%)	19 (44,2%)	16 (37,2%)	42 (38,2%)

S'agissant des groupes Q5 et Q7 pour lesquels il y a eu randomisation des patients, le TAH est apparu plus faible dans le groupe traité par une injections tous les 5 jours plutôt que tous les 7 jours.

Au total, 61,8% des patients ont rapporté au moins un saignement intercurrent. La part des patients n'ayant rapporté aucun saignement a été de 15,4% dans le groupe Q2, de 45,5% des patients dans le groupe Q2add, de 44,2% dans le groupe Q5 et de 37,2% dans le groupe Q7.

Dans les groupes Q2, Q2add et Q5, les saignements étaient pour environ 50% spontanés et pour environ 50% d'origine traumatique. Dans le groupe Q7, les hémorragies spontanées ont représenté près de 85% des hémorragies traitées.

La majorité des saignements ont été d'intensité mineure ou modérée (48,1% et 46,6%). Les hémarthroses et les hématomes étaient majoritaires (73,8% et 16% respectivement).

Les patients des groupes Q5 et Q7 avaient la possibilité de changer de groupe en cas de saignements intercurrents trop fréquents. Aucun des patients du groupe Q5 n'a modifié son schéma thérapeutique. Onze patients (25,6%, n=11/43) du groupe recevant une injection tous les 7 jours (Q7) ont augmenté leur fréquence d'injections passant à une injection tous les 5 jours pour 8 d'entre eux et à 1 injection 2 fois par semaine pour 3 autres patients.

Le laboratoire a présenté une analyse post-hoc réalisée chez les patients déjà sous prophylaxie avant l'étude et ayant maintenu cette modalité de traitement jusqu'à la phase d'extension. Cette analyse visait à comparer le taux annualisé d'hémarthroses sous leur précédent traitement par FVIII par rapport à celui observé sous prophylaxie par JIVI. Compte tenu du faible niveau de preuve et du caractère exploratoire de cette analyse, les résultats ne sont pas présentés dans le présent avis.

### ► Efficacité pour traiter les saignements

#### Groupe traité à la demande

Dans le groupe traité à la demande (n=20), l'ensemble des patients a rapporté au moins un saignement. Le TAH moyen a été de  $28,60 \pm 17,97$  (médiane 23,42) avec un total de 386 épisodes hémorragiques traités par JIVI. Leur intensité était mineure à modérée dans la majorité des cas (45,6% et 48,7%) et sévère dans 5,7% des cas.

Les hémarthroses représentaient le type de saignement le plus fréquent (78,5%, n=303/386) avec un taux annualisé médian de 16,3 (Q1-Q3 : 11,61-30,30). Près de 60% des épisodes hémorragiques ont été spontanés.

Un total de 91% des saignements a été contrôlé par 1 ou 2 injections de JIVI (79,5% par une seule injection). La dose moyenne par injection a été de  $34 \pm 10,3$  UI/kg. L'efficacité hémostatique de JIVI a été considérée comme excellente ou bonne dans 65,3% des cas (excellente : 21,0% et bonne 44,3%), modérée dans 29,3% et faible dans 4,1% des cas.

#### Saignements intercurrents sous prophylaxie

Au total 316 saignements<sup>9</sup> ont été traités par JIVI chez les patients recevant une prophylaxie. Environ 90% des saignements ont été contrôlés par 1 ou 2 injections de JIVI (82,9% par une seule injection). La dose moyenne par injection a varié de 31,5 UI/kg dans le groupe Q2add à 56,8 UI/kg dans le groupe Q7. La dose moyenne totale annuelle nécessaire pour résoudre les saignements a été de 589,4 UI/kg/an dans le groupe Q2, de 241 UI/kg/an dans le groupe Q5 et de 607,1 UI/kg/an dans le groupe Q7.

L'efficacité hémostatique de JIVI a été considérée comme excellente ou bonne dans 81,1% des cas (excellente : 33,9%, bonne : 47,2%), modérée dans 14,9% et faible dans 2,2% des cas.

### ► Phase d'extension (analyse intermédiaire)

Sur les 134 patients ayant participé à la phase principale partie A, 121 ont continué dans l'étude d'extension d'une durée prévue de 100 jours d'exposition cumulés. A la date de l'analyse intermédiaire (9 janvier 2015) le suivi moyen des patients était de 3,2 ans (maximum 5,2 ans). Neuf patients ont changé de régime thérapeutique entre la phase principale et celle d'extension et 15 autres au cours de la phase d'extension (11 ont augmenté leur fréquence d'injection et 4 l'ont diminuée).

Compte tenu du caractère exploratoire des données d'efficacité issues de cette phase d'extension (phase en ouvert non comparative, étude exposée aux biais d'attrition et de sélection), celles-ci ne seront pas prises en compte.

A noter par ailleurs qu'au cours de cette phase d'extension, 11 patients ont augmenté la fréquence d'administration de leur prophylaxie :

- 7 patients sont passés d'une injection tous les 7 jours à une injection tous les 5 jours,
- 4 patients d'une injection tous les 5 jours à deux injections par semaine,

Par ailleurs quatre patients sont passés d'une injection tous les 5 jours à une injection tous les 7 jours.

---

<sup>9</sup> Les saignements survenus après un changement de groupe de traitement sont pris en compte.

## 7.1.1 Prophylaxie et traitement des saignements en péri-opératoire (PROTECT VIII – partie B)

### ► Principaux éléments de méthode

L'objectif de la partie B de l'étude PROTECT VIII était de démontrer l'efficacité et la tolérance de JIVI au décours d'un acte chirurgical majeur<sup>10</sup>. Conformément aux recommandations de l'EMA, 10 chirurgies majeures devaient être évaluées.

Les critères de sélection étaient identiques à ceux de la phase A de l'étude. Les patients inclus dans la partie A et nécessitant un acte chirurgical majeur pouvaient être inclus dans la partie B.

L'administration de JIVI était réalisée au cours de l'hospitalisation du patient, avant chirurgie et jusqu'à 3 semaines après. La dose était déterminée selon l'appréciation du chirurgien. L'évaluation de l'hémostase prenait en compte notamment la perte de sang, le besoin en transfusions et les complications hémostatiques liées à la chirurgie (cf. tableau ci-dessous).

**Tableau 3. Evaluation de l'efficacité hémostatique péri-opératoire**

Echelle d'évaluation de l'efficacité intra-opératoire	
Excellente	Perte sanguine inférieure à celle attendue
Bonne	Perte sanguine telle qu'attendue
Faible	Perte sanguine supérieure à celle attendue
Aucune	Saignement non contrôlé
Echelle d'évaluation de l'efficacité post-opératoire	
Excellente	Aussi efficace ou meilleur que les autres concentrés de FVIII
Bonne	Au moins aussi efficace que les autres concentrés de FVIII,
Faible	Moins qu'optimal pour le type de procédure, mais pas besoin de changer de thérapeutique,
Aucune	Saignement intercurrent en raison d'une réponse thérapeutique inadéquate, nécessitant un changement de traitement.

### ► Résultats

Au total 14 patients ont été inclus dans cette phase de l'étude, 4 issus de la partie A et 10 nouveaux patients, âgés entre 13 et 61 ans (médiane 41,5 ans), dont l'IMC médian était de 24,4 kg/m<sup>2</sup>.

JIVI a pu être évalué au décours de 17 chirurgies majeures dont douze chirurgies orthopédiques (autres chirurgies : hernie inguinale/ombilicale, prothèse pénienne et extractions dentaires multiples).

La dose initiale administrée avant l'intervention était comprise entre 36,36 IU/kg et 57,14 IU/kg. La dose totale administrée pour l'intervention a varié de 6000 à 102 000 UI avec une dose médiane de 260,80 UI/kg (325,6 UI/kg pour les patients inclus exclusivement dans la partie B de l'étude).

Les investigateurs ont jugé le contrôle hémostatique en cours de chirurgie bon ou excellent dans tous les cas (excellent n=7 et bon n=10). L'efficacité hémostatique en période post-opératoire a été considérée comme modérée dans 3 cas, bonne dans 5 cas et excellente dans 8 cas (1 chirurgie non évaluée). Quatre patients ont nécessité une transfusion sanguine (entre 500 et 850 mL) en raison d'une hémoglobinémie basse. Aucun saignement n'a été qualifié « d'excessif » par le chirurgien.

Par ailleurs 34 interventions chirurgicales mineures ont été réalisées chez 19 patients. L'hémostase péri-opératoire a été jugée bonne ou excellente dans tous les cas.

<sup>10</sup> Par exemple chirurgie orthopédique, laparotomie, thoracotomie, craniotomie, amygdalectomie.

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au cours de l'étude PROTECT VIII au travers de 4 questionnaires différents, génériques (BPI-SF, HUI2, WPAI-CIQ) ou spécifiques (Haemo-QoL-A et Haemo-QoL). S'agissant en particulier des questionnaires spécifiques à l'hémophilie, ils ne mettent pas en évidence d'amélioration de la qualité de vie après 36 semaines de traitement par JIVI. Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec prudence compte tenu de leur caractère exploratoire.

## 07.3 Tolérance/Effets indésirables

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### ► Etude PROTECT VIII

##### Partie A

La durée moyenne de traitement a été de  $250,2 \pm 29,9$  jours, soit un nombre médian de 58 jours cumulés d'exposition.

Au total 74,6% (n=100/134) des patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI). Deux patients ont arrêté prématurément le traitement en raison d'un EI.

Environ 11% (n=15/134) des patients a rapporté au moins un EI grave, dont 2 EI considérés comme liés à JIVI (hypersensibilité et surdosage). Les EI les plus fréquents sous traitement ont été des d'infections/infestations (principalement rhinopharyngites), des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements) et des affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif.

Au total deux cas d'hypersensibilité ont été rapportés ainsi qu'un rash érythémateux, dont 1 cas considéré comme lié à JIVI. Dans un cas l'hypersensibilité était associée à des anticorps anti-PEG déjà présents avant la 1<sup>ère</sup> injection de JIVI, sans perte d'efficacité. Il n'a pas été rapporté de développement d'inhibiteurs du facteur VIII ni de décès durant cette phase de l'étude.

##### Partie B

Au cours de la partie B, le nombre médian d'injections de JIVI reçu était de 8,0 (2 à 37), pour une dose médiane de 34 UI/kg par injection.

Parmi les 16 patients ayant reçu au moins une injection, 12 ont présenté au moins un EI dont 4 EI graves : douleur thoracique, hématome de la cuisse et 2 cas d'inhibiteurs anti-FVIII (1 cas avec 0,6 UB/ml à l'inclusion puis 0,7 UB/ml après une 2<sup>ème</sup> chirurgie et un 1 cas avec 1,7 UB/ml non confirmé, avec dans les 2 cas arrêt de JIVI et une poursuite du traitement par un FVIII conventionnel). Les EI les plus fréquents ont été des saignements et des douleurs à l'injection.

#### ► Phase d'extension PROTECT VIII – partie A

A la date de l'analyse intermédiaire (5 janvier 2015), la durée moyenne de suivi des 121 patients était de  $448,1 \pm 150,7$  jours, soit un nombre moyen de 89,5 jours cumulés d'exposition.

A cette date, 68,6% (n=83/121) des patients avaient présenté au moins un EI. Il s'agissait le plus souvent d'infections/infestations (principalement rhinopharyngites), de troubles gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements) ou d'affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif. Quatre de ces patients ont quitté prématurément l'étude en raison de l'EI.

Près de 17% (n=20/121) des patients a rapporté au moins un EI grave, dont 3 EI considérés comme liés à JIVI (deux épisodes de douleurs lombaires chez un même patient et une augmentation modérée des enzymes hépatiques chez un patient VHC et VIH positif sous traitement antirétroviral).

Il n'a pas été rapporté de développement d'inhibiteurs du facteur VIII ni de décès durant cette phase d'extension.

Durant la phase d'extension (suivi compris entre 3,5 et 5,5 ans sous traitement), il a été rapporté un taux de PEG au-dessus du seuil de détection plasmatique pour 3 des 120 patients de plus de 12 ans inclus, à savoir de 0,106, 0,109 et 0,119 mg /L (LLOQ = 0,100 mg/L).

## 7.3.2 Données issues du RCP

### ► Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le RCP de JIVI mentionne notamment les mises en garde suivantes :

#### « Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec Jivi. Le médicament peut contenir des traces de protéines de souris ou de hamster. Les réactions d'hypersensibilité peuvent également être liées aux anticorps dirigés contre le PEG. Les patients doivent être informés que, si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, ils convient d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité tels que : éruption urticarienne, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Un traitement symptomatique de l'hypersensibilité doit être instauré selon les besoins. En cas d'anaphylaxie ou de choc, un traitement selon les pratiques médicales en vigueur devra être mis en œuvre. »

#### « Réponse immunitaire au polyéthylène glycol (PEG)

Une réponse immunitaire clinique associée à des anticorps anti-PEG, se manifestant par des symptômes d'hypersensibilité aiguë et/ou une perte d'effet du médicament, a été observée principalement dans les 4 premiers jours d'exposition. De faibles taux de FVIII après l'injection en l'absence d'inhibiteurs détectables du facteur VIII indiquent que la perte d'effet du médicament est probablement due à des anticorps anti-PEG ; dans ce cas, l'administration de JIVI doit être interrompue et les patients doivent repasser à un produit à base de facteur VIII ayant été efficace par le passé.

Une diminution significative du risque de réponse immunitaire au PEG a été observée avec l'âge. Cet effet pourrait être lié à une évolution de l'immunité au fil du développement et, bien qu'il soit difficile de définir un seuil d'âge précis à partir duquel ce risque change, il semble que ce phénomène survienne de façon prédominante chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie.

Les conséquences d'un risque potentiel pour les patients concernés par une réaction d'hypersensibilité aux protéines pégylées ne sont pas connues. Les données montrent que, chez les patients concernés, après arrêt du traitement par JIVI, le titre des anticorps IgM anti-PEG a diminué et les anticorps sont devenus indétectables au bout d'un certain temps. Aucune réactivité croisée entre les anticorps IgM anti-PEG et les autres produits à base de facteur VIII non modifiés n'a été observée. Tous les patients ont pu être traités avec succès avec les produits à base de facteur VIII qu'ils utilisaient auparavant. »

#### « Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux adolescents. JIVI n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 12 ans et chez les patients non préalablement traités. »

#### « Événements cardiovasculaires

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, un traitement substitutif en facteur VIII peut augmenter le risque d'événements cardiovasculaires. »

### ► Effets indésirables

#### « Résumé du profil de sécurité

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (pouvant inclure un œdème de Quincke, une sensation de brûlure et de piqûre au site d'injection, des frissons, des bouffées de chaleur, une urticaire généralisée, des céphalées, une éruption urticarienne, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec JIVI. Une telle apparition se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez les patients préalablement traités (PTPs) ont été les céphalées, la toux et la pyrexie.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

La population ayant servi à évaluer la sécurité dans les trois études pivots de phase I et III [PROTECT VIII] était constituée de 221 patients au total. La durée médiane de participation aux études pour les 148 patients âgés de  $\geq 12$  ans était de 713 jours. Le nombre total de jours d'exposition (JE) a été de 18 432, avec une médiane de 131 JE (intervalle : 1 à 309) par patient ; la durée médiane de participation aux études pour les patients pédiatriques âgés de  $< 12$  ans était de 237 jours, avec un total de 3219 JE et une médiane de 53 JE (intervalle : 1 à 68) par patient.

Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préférentiels). Les fréquences ont été estimées d'après la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 4. Fréquence des effets indésirables au cours des essais cliniques**

Effets indésirables	Fréquence
Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PTPs)*
Hypersensibilité	Fréquent
Insomnies	Fréquent
Céphalées	Très fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquent
Dysgueusie	Peu fréquent
Bouffées de chaleur	Peu fréquent
Toux	Fréquent
Douleur abdominale, nausées, vomissements	Fréquent
Érythème***, éruption cutanée****	Fréquent
Prurit	Peu fréquent
Réactions au site d'injection**, pyrexie	Fréquent

\* La fréquence a été déterminée d'après des études sur les produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PTPs = patients préalablement traités.

\*\* dont prurit au site d'injection, éruption cutanée au site d'injection et prurit au site de ponction veineuse

\*\*\* dont érythème et érythème polymorphe

\*\*\*\* dont éruption et éruption papuleuse

### Description de certains effets indésirables

#### Immunogénicité

L'immunogénicité a été évaluée au cours des essais cliniques réalisés avec JIVI chez 159 patients atteints d'hémophilie A sévère (FVIII : C  $< 1$  %) préalablement traités pendant au moins 150 jours d'exposition, adolescents (âgés de 12 ans et plus) et adultes, y compris des patients avec chirurgie. La durée médiane de participation aux études a été de 713 jours, avec une médiane de 131 jours d'exposition (intervalle : 1 à 309 jours).

#### Inhibiteurs du facteur VIII

Aucun cas d'inhibiteur *de novo* ou d'inhibiteur confirmé dirigés contre le facteur VIII n'a été observé. Dans un cas unique non confirmé, un faible titre d'inhibiteur du facteur VIII (1,7 UB/mL) a été rapporté chez un patient adulte après une intervention chirurgicale.

#### Anticorps anti-PEG

Une réponse immune dirigée contre le PEG avec apparition d'anticorps IgM anti-PEG spécifiques a été observée chez un patient. La réponse immunitaire s'est accompagnée d'une réaction d'hypersensibilité clinique après 4 injections de JIVI. Les anticorps anti-PEG ont disparu après l'arrêt de JIVI.

### Population pédiatrique (population non concernée par l'AMM)

Au cours des études cliniques réalisées chez 73 PTPs pédiatriques âgés de moins de 12 ans (44 PTPs âgés de moins de 6 ans, 29 PTPs âgés de 6 à moins de 12 ans), des effets indésirables dus à une réponse immunitaire au PEG ont été observés chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Chez 10 des 44 patients (23%) de ce groupe d'âge, une perte d'effet du médicament a été observée pendant les 4 premiers jours, liée à la présence d'anticorps neutralisants anti-PEG. Chez 3 des 44 patients (7%), la perte d'effet du médicament a été associée à des réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4).

Aucun facteur déclenchant ou prédictif de la réponse immunitaire au PEG n'a pu être identifié. »

### **7.3.3 Données relatives au risque d'accumulation de PEG dans l'organisme**

Le développement pré-clinique des médicaments pédiatriques pégylés fait l'objet de recommandations particulières de l'EMA<sup>11</sup> depuis qu'il a été observé des cas de dépôts de PEG dans les tissus au cours de différentes études chez l'animal, en particulier au niveau du plexus choroïde<sup>12</sup>.

A ce jour trois médicaments pégylés ont une AMM dans l'hémophilie, uniquement chez les patients de plus de 12 ans : REFIXIA (rFXI - hémophilie B) qui contient une molécule de PEG de 40 kDa, ADYNOVI (rFVIII - hémophilie A) qui contient une molécule de PEG de 20 kDa (deux chaînes de 10 kDa) et JIVI qui contient une molécule de PEG de 60 kDa (deux chaînes de 30 kDa). Aucun n'est à ce jour disponible en France<sup>13</sup>.

Le refus d'AMM chez les moins de 12 ans pour REFIXIA et ADYNOVI est lié au risque d'accumulation de PEG dans le plexus choroïde, dont les conséquences cliniques potentielles à long terme chez l'homme ne sont à ce jour pas connues, avec l'impossibilité de surveiller ce risque.

S'agissant de JIVI, bien que le laboratoire n'ait pas déposé de demande d'AMM dans cette population, le rapport d'évaluation européen de l'EMA<sup>14</sup> mentionne que ce risque ne peut totalement être exclu avec ce nouveau FVIII et que l'utilisation de JIVI ne peut donc être recommandée que chez les patients âgés de 12 ans et plus. Ce risque est mentionné comme risque important potentiel dans le plan de gestion des risques de JIVI.

#### **Discussions issues de l'EPAR**

Le risque lié à une éventuelle accumulation de PEG dans l'organisme à long terme a été discuté par le CHMP au moment de l'octroi de l'AMM. Les conclusions mentionnées dans le rapport de l'EMA sont présentées ci-après :

#### **« Balance bénéfice-risque**

[...]

#### Incertitudes et limites quant aux effets défavorables

[...]

D'un point de vue non clinique, l'excrétion et la distribution de la fraction PEG ont été étudiés chez le rat afin d'évaluer le comportement de la fraction PEG. L'examen de la distribution de la fraction PEG indique une distribution dans le sang, les poumons, le foie, les reins, les testicules et, dans une moindre mesure, les os, le cerveau et les muscles squelettiques. Ceci a un impact potentiel

<sup>11</sup> CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population. EMA/CHMP/SWP/647258/2012. 16 november 2012.

<sup>12</sup> Le plexus choroïde est une structure cérébrale dont la principale fonction est la sécrétion de liquide céphalo-rachidien. Il a également un rôle endocrine (IGF-II, leptine, prolactine, ...).

<sup>13</sup> REFIXIA et ADYNOVI ne sont pas remboursés en France compte-tenu de l'avis défavorable de la Commission de la transparence pour leur prise en charge par la solidarité nationale (cf. avis REFIXA du 31 janvier 2018 et avis ADYNOVI du 10 avril 2019).

<sup>14</sup> Rapport d'évaluation européen JIVI (EPAR) du 20/09/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMEA/H/C/004054/0000. Consultable sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jivi-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jivi-public-assessment-report_en.pdf)

sur la vacuolisation des cellules, précédemment signalé comme un risque de sécurité associé à l'exposition à long terme et à l'accumulation de molécules pégylées. Cela pourrait être un effet indésirable de plus dans une population pédiatrique plus jeune (<12 ans). Par conséquent, JIVI n'est recommandé que chez les patients ≥ 12 ans.

Bien qu'aucune accumulation de PEG dans le plasma n'ait été détectée à la date de dépôt de la présente demande, aucune donnée au-delà de 5 ans de traitement n'est disponible. Il a été montré que le PEG est sécrété dans l'urine et aucun dépôt dans les tissus n'a été signalé dans les études chez l'animal. Dans les essais cliniques, il n'a pas été observé de modification de la fonction rénale (créatinine dans le sérum et clairance de la créatinine) ni de signe d'atteinte tubulaire sur la base des analyses d'urine semi-quantitatives au cours des phases d'extension. Le profil d'événements indésirables après 3 à 5 ans de traitement n'a pas montré de changements majeurs au fil du temps et était semblable au profil d'EI observé dans des essais antérieurs sur le FVIII. Toutefois, des effets délétères liés à l'accumulation de PEG pourraient se manifester après 5 ans d'exposition au traitement. Cela représente une incertitude à long terme. À l'heure actuelle, seules les données sur 5 ans sont disponibles. Néanmoins, les données actuelles sont rassurantes en ce sens qu'il n'y a pas de changement dans la fonction rénale.

Il n'a pas été observé de vacuolisation dans les tissus en préclinique suite de l'accumulation de JIVI-PEG, bien qu'il y ait eu une exposition anormalement élevée dans le plexus choroïde. La pertinence clinique de cette observation n'est pas claire. Cette constatation devra être explorée dans l'étude PASS proposée. »

#### Balance des bénéfices et des risques

[...]

Les effets à long terme sur l'immunogénicité et le dépôt potentiel de PEG (par exemple sous-épendymaire, rénal, hépatique) demeurent largement inexpliqués, et le demandeur est prié de s'engager dans une étude PASS évaluant cela.

[...] »

#### ► **Données issues du RCP (rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique »)**

« JIVI a été évalué dans le cadre d'études de pharmacologie, à dose unique et en administration répétée, ainsi que lors d'études de toxicologie juvénile chez le rat et le lapin. Dans une étude de toxicologie chronique à long terme, sur 6 mois, aucun signe d'accumulation du PEG ou autre effet lié à l'administration de JIVI n'a été observé. Par ailleurs, des études de toxicologie sur 4 semaines ont été menées chez deux espèces avec le fragment PEG de JIVI. Le fragment de liaison du PEG a également été testé dans le cadre d'une série d'études standard de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*, qui n'ont pas révélé de potentiel génotoxique. Ces études n'ont révélé aucun problème de sécurité pour l'homme.

Les études à dose unique effectuées chez le rat avec le fragment PEG radio-marqué ont montré qu'il n'existait aucun signe d'une rétention ou d'une fixation irréversible de la radioactivité dans le corps des animaux. Plus spécifiquement, aucune radioactivité résiduelle n'a été détectée dans le cerveau, ce qui indique que le composé radio-marqué n'a pas traversé la barrière hémato-encéphalique. Les études sur la distribution et l'excrétion chez le rat ont montré que le fragment PEG de 60 kDa de JIVI était largement distribué et éliminé des organes et tissus, et excrété dans les urines (68,4% jusqu'au jour 231 après administration) et les selles (13,8% jusqu'au jour 168 après administration).

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérigène de JIVI, ni aucune étude visant à déterminer les effets de JIVI sur la reproduction. »

#### ► **Données issues des études cliniques**

Dans le programme clinique PROTECT, le PEG a été détecté à des taux justes au-dessus du seuil de détection plasmatique de 0,100 mg/L chez 5/179 patients dans l'étude d'extension, soit après un suivi compris entre 3,5 et 5,5 ans sous traitement par JIVI :

- 3/120 patients de plus de 12 ans avec un taux de PEG de 0,106 - 0,109 et 0,119 mg /L,
- 2/52 patient de moins de 12 ans avec un taux de PEG de 0,102 et 0,104 mg/L.

Pour 3 patients le taux de PEG plasmatique était négatif au second test (taux de PEG sous la limite quantifiable) et 2 patients (1 enfant et 1 adulte) sont en attente d'un second test.

Au total, le PEG n'a pas été détecté dans le plasma de 97,2% des patients traités par JIVI dans le programme d'étude PROTECT.

### 7.3.4 Plan de gestion des risques (PGR)

Les risques mentionnés dans le plan de gestion des risques européen de JIVI sont présentés dans le tableau ci-après (version de mai 2018).

Comme avec les autres concentrés de FVIII ou FIX pégylés, les effets potentiels à long terme de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et d'autres tissus/organes est considéré comme un risque potentiel important. L'AMM de ces différents facteurs de la coagulation, y compris JIVI, est conditionnée à la mise en place d'une étude permettant d'évaluer ces effets à long terme. D'autres études visant à documenter le profil de tolérance de JIVI sont prévues ou déjà en cours (cf. 7.4 programme d'étude).

JIVI est actuellement le seul concentré de facteur pégylé indiqué dans l'hémophilie pour lequel il a été identifié un risque de perte d'efficacité associée au développement d'anticorps antipolyéthylène glycol (PEG). Ce risque a été identifié dans l'étude chez l'enfant <12 ans, population non concernée par l'AMM. Pour ADYNOVI, ce risque figure à ce jour comme « risque potentiel important ».

<b>Risques identifiés importants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Développement d'inhibiteurs du facteur VIII</li> <li>- Réactions d'hypersensibilité</li> <li>- <b>Perte d'efficacité médicamenteuse associée aux anticorps antipolyéthylène glycol (PEG)</b></li> </ul>
<b>Risques potentiels importants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets potentiels à long terme de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et d'autres tissus/organes</li> <li>- Evènements thromboemboliques</li> <li>- Utilisation hors AMM</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère</li> <li>- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale</li> <li>- Utilisation chez les patients âgés de plus de 65 ans</li> <li>- Utilisation chez les femmes, notamment pendant la grossesse et l'allaitement</li> </ul>

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

## 07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de JIVI dans la prophylaxie et le traitement des saignements chez les patients à partir de 12 ans préalablement traités, notamment dans un contexte chirurgical, repose essentiellement sur une étude de phase III non comparative, partiellement randomisée, en ouvert (étude PROTECT VIII).

Au total 134 patients atteints d'hémophilie A sévère (taux de FVIII <1%), âgés de 12 à 65 ans (13 patients âgés de 12 à 17 ans), préalablement traités par un concentré de FVIII au moins 150 jours et sans antécédent d'inhibiteurs ont reçu au moins une dose de JIVI au cours de l'étude.

A l'entrée dans l'étude, les patients pouvaient choisir eux-mêmes de recevoir une prophylaxie à long terme (n = 114) ou d'être traités à la demande (n = 20) pour une période de 36 semaines.

Pour la prophylaxie au long cours, trois posologies ont été évaluées. L'allocation dans l'un des trois groupes de traitement était fonction du profil de saignement du patient, évalué au cours des 10 premières semaines de l'étude pendant laquelle une prophylaxie était administrée à posologie fixe à tous les patients. Selon le nombre de saignements survenu au cours de cette période ( $\leq 1$  ou  $\geq 2$ ), les patients poursuivaient une prophylaxie pendant 26 semaines à la posologie de 30-40 UI/kg deux fois par semaine (n=11) si  $\geq 2$  saignements ou étaient randomisés en vue de recevoir 45-60 UI/kg tous les 5 jours (n=43) ou 60 UI/kg tous les 7 jours (n=43) si  $\leq 1$  saignement.

Les patients des groupes recevant 1 injection tous les 5 ou 7 jours avaient la possibilité de changer de groupe en cas de saignements intercurrents trop fréquents. Onze (25,6%, n=11/43) patients du groupe recevant une injection tous les 7 jours ont augmenté leur fréquence d'injections passant à une injection tous les 5 jours pour 8 d'entre eux et à 1 injection 2 fois par semaine pour 3 autres. Aucun des patients du groupe à une injection tous les 5 jours n'a modifié son schéma thérapeutique.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le taux annualisé de saignements (TAH), évalué sur la période sous traitement tel qu'assigné à l'entrée dans l'étude. Près de 62% des patients ont rapporté au moins un saignement intercurrent (aucun épisode hémorragique chez 15,4% des patients du groupe 2 injections/semaine, 44,2% du groupe 1 injection/5 jours et 37,2% du groupe 1 injection/7 jours).

Le TAH médian sous prophylaxie a été de 2,09 sur l'ensemble des groupes : 4,11 dans le groupe 2 injections/semaine, 1,93 dans le groupe une injection/5 jours et 3,85 dans le groupe une injection/7 jours). Les hémorragies spontanées ont représenté près de 85% des hémorragies observées dans le groupe une injection hebdomadaire, contre 50% dans les autres groupes.

Dans le groupe traité à la demande (n=20), le TAH médian a été de 23,42 avec un total de 386 épisodes hémorragiques traités par JIVI dont 5,7% épisodes sévères et essentiellement des hémarthroses. 91% des saignements ont été contrôlés par 1 ou 2 injections de JIVI (79,5% par une seule injection). L'efficacité hémostatique de JIVI a été considérée comme excellente ou bonne dans 65,3% des cas (excellente : 21,0% et bonne 44,3%), modérée dans 29,3% et faible dans 4,1% des cas.

Au total 316 saignements ont été traités par JIVI chez les patients recevant une prophylaxie. Environ 90% des saignements ont été contrôlés par 1 ou 2 injections de JIVI (82,9% par une seule injection). L'efficacité hémostatique a été considérée comme excellente ou bonne dans 81,1% des cas (excellente : 33,9%, bonne : 47,2%), modérée dans 14,9% et faible dans 2,2% des cas.

L'efficacité de JIVI a, par ailleurs, été évaluée au cours de 20 interventions chirurgicales majeures (17 patients). Le contrôle hémostatique en cours de chirurgie a été jugé bon ou excellent dans tous les cas (excellent n=7 et bon n=10). L'efficacité hémostatique en période post-opératoire a été considérée comme modérée dans 3 cas, bonne dans 5 cas et excellente dans 8 cas (1 chirurgie non évaluée). Quatre patients ont nécessité une transfusion sanguine en raison d'une hémoglobémie basse.

Le profil de tolérance de JIVI est notamment documenté par l'étude PROTECT et par son étude d'extension (durée médian de suivi 3,2 ans à la date du rapport intermédiaire). Il est apparu conforme à ce qui est attendu pour un FVIII, à l'exception du risque identifié de perte d'efficacité liée à une réponse immunitaire dirigée contre la molécule de PEG (anticorps neutralisants), s'accompagnant d'une réaction d'hypersensibilité chez certains patients. Dans la population de l'AMM (> 12 ans), un cas de réponse immune dirigée contre le PEG avec apparition d'anticorps IgM anti-PEG spécifiques a été observé chez un patient au cours de l'étude PROTECT, sans être associé à une perte d'efficacité. Les anticorps avaient disparu après l'arrêt de JIVI.

Aucun cas d'inhibiteur de novo ou d'inhibiteur confirmé dirigés contre le facteur VIII n'a été observé au cours de l'étude PROTECT.

Comme pour les deux concentrés de FVIII et FIX disposant déjà d'une AMM dans l'hémophilie (REFIXIA et ADYNOVI), les effets potentiels à long terme de l'accumulation de la fraction PEG dans les plexus choroïdes et autres tissus ou organes figurent comme risque potentiel important dans le plan de gestion des risques de JIVI. Concernant JIVI, le RCP mentionne qu'aucun signe d'accumulation du PEG ou autre effet lié à l'administration de JIVI n'a été observé dans une étude de toxicologie chronique à long terme sur 6 mois et que les études de toxicologie sur 4 semaines

menées chez deux espèces avec le fragment PEG n'ont révélé aucun problème de sécurité pour l'homme. D'après l'EPAR, « *il n'a pas été observé de vacuolisation dans les tissus en préclinique suite de l'accumulation de JIVI-PEG, bien qu'il y ait eu une exposition anormalement élevée dans le plexus choroïde. La pertinence clinique de cette observation n'est pas claire. Cette constatation devra être explorée dans l'étude PASS proposée* ».

S'agissant de la surveillance du traitement en routine, le dosage précis du facteur VIII circulant chez les patients sous JIVI peut poser des difficultés. Les résultats peuvent en effet être affectés de manière significative par le type de réactif utilisé, notamment lors des tests chronométriques qui sont utilisés en routine, pouvant conduire à surestimer ou sous-estimer l'activité du facteur VIII. Le RCP de JIVI précise que ce point s'applique également aux facteurs VIII modifiés à longue durée d'action. A noter que bien que l'évaluation de l'efficacité du traitement soit avant tout clinique, le dosage du facteur VIII peut en particulier être indiqué en cas de saignements malgré un traitement bien conduit, et il est impératif en cas de chirurgie ou de traitement d'un saignement grave.

### **Discussion**

L'efficacité clinique de JIVI chez les patients d'au moins 12 ans et préalablement traités a été démontrée dans une étude non comparative aussi bien en prophylaxie qu'en traitement à la demande.

Aucune étude n'a comparé l'efficacité clinique ou la tolérance de JIVI à celle d'un autre facteur VIII. Seule une étude comparant JIVI à un autre concentré de FVIII administrés tous deux selon un schéma posologique identique fournirait une comparaison pertinente de leur efficacité. On ne dispose pas de données permettant de conclure que JIVI apporte un bénéfice par rapport aux autres FVIII notamment en termes d'efficacité, de fréquence d'injections en prophylaxie ou de qualité de vie.

Le risque potentiel lié à une accumulation de PEG sur le long terme, en particulier dans le plexus choroïde, a été ajouté comme risque potentiel identifié dans le PGR de JIVI comme pour les autres facteurs pégylés ADYNOVI (rFVIII) et REFIXIA (rFIX). Ce risque avait motivé le refus d'AMM de ces deux derniers chez les patients de moins de 12 ans. S'agissant de JIVI, le laboratoire n'a pas déposé de demande d'AMM dans cette population. Néanmoins le rapport européen d'évaluation<sup>15</sup> mentionne que ce risque ne peut être exclu avec ce nouveau FVIII pégylé. L'AMM de JIVI est soumise à l'obligation de mettre en place une étude observationnelle afin de documenter ce risque (résultats attendus pour 2028).

En plus du risque d'inhibiteur anti-FVIII auquel exposent tous les concentrés de FVIII, il a été identifié au cours des études de phase III avec JIVI un risque de réponse immunitaire associée à des anticorps IgM anti-PEG spécifiques se manifestant par des symptômes d'hypersensibilité aiguë et/ou une perte d'efficacité de JIVI. Dans l'étude chez l'enfant de moins de 12 ans, dix des 44 enfants d'âge < 6 ans ont dû arrêter JIVI en raison d'une réponse immunitaire au PEG associée à une perte d'efficacité et/ou une réaction d'hypersensibilité au cours des quatre premiers jours d'exposition. Dans la population de l'AMM (patients de plus de 12 ans), un seul cas de réponse immunitaire anti-PEG a été observé, chez un adulte, qui s'est accompagnée d'une réaction d'hypersensibilité clinique sans perte d'efficacité. Il n'a pas été rapporté de cas chez les enfants de 6 à 12 ans. D'après le RCP, une diminution significative du risque de réponse immunitaire au PEG a été observée avec l'âge. Cet effet pourrait être lié à une évolution de l'immunité au fil du développement et, bien qu'il soit difficile de définir un seuil d'âge précis à partir duquel ce risque change, il semble que ce phénomène survienne de façon prédominante chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie. Aucune réactivité croisée entre les anticorps IgM anti-PEG et les autres produits à base de facteur VIII non modifiés n'a été observée. Aucun facteur déclenchant ou prédictif de la réponse immunitaire au PEG n'a pu être identifié. Ce risque vient s'ajouter à celui déjà bien connu des inhibiteurs anti-FVIII, particulièrement élevé chez les patients non

---

<sup>15</sup> Rapport d'évaluation européen JIVI (EPAR) du 20/09/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMEA/H/C/004054/0000. Consultable sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jivi-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jivi-public-assessment-report_en.pdf)

préalablement prétraités. JIVI est à ce jour le seul concentré de facteur de coagulation pégylé pour lequel le risque de perte d'efficacité associée au développement d'anticorps anti-PEG figure dans le PGR comme « risque important identifié. Pour ADYNOVI, autre rFVIII pégylé, à ce jour le PGR mentionne ce risque uniquement comme « risque potentiel important ».

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de JIVI sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie. En conséquence, JIVI n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

## 07.5 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM, le laboratoire a notamment l'obligation de mettre en place une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) afin d'étudier les effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et les autres tissus ou organes. Les résultats sont attendus pour 2028.

L'ensemble des études en cours ou à venir sont présentées dans le tableau ci-après.

Etude	Objectifs	Problèmes de sécurité évalués	Echéance
<b>Activités de pharmacovigilance supplémentaires obligatoires conditionnant l'AMM</b>			
<b>PASS multinationale prospective (Étude 20904)</b>	Documenter l'innocuité à long terme pour étudier les effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et d'autres tissus/organes	Réactions indésirables potentielles à long terme liées au PEG	Rapport final 2028
<b>Activités de pharmacovigilance supplémentaires requises</b>			
<b>PASS multinationale prospective (Étude 19764)</b>	Une étude interventionnelle post-commercialisation est nécessaire pour respecter les directives de l'EMA concernant les exigences relatives aux demandes d'AMM de produits contenant du facteur VIII recombinant ou dérivé du plasma.	Développement d'inhibiteurs du facteur VIII Réactions d'hypersensibilité Perte d'efficacité associée aux anticorps anti-PEG	Rapport final 2023
<b>Registre EUHASS (Étude 14149)</b>	Registre géré par des chercheurs financé par l'UE et des laboratoires. Système de surveillance prospectif de la sécurité de l'hémophilie en Europe. Les centres participants ont accepté de signaler de manière prospective tous les EI pertinents chez leurs patients.	Développement d'inhibiteurs du facteur VIII Réactions d'hypersensibilité Réactions indésirables potentielles à long terme liées au PEG Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique Nouvelles tumeurs malignes et décès Thromboses	Rapport final 2024
<b>Études 15912 et 13024</b>  Extensions en ouvert des études de phase II/III PROTECT KID et PROTECT	Evaluer la sécurité à long terme au-delà de 100 jours cumulés d'exposition.	Développement d'inhibiteurs du facteur VIII Réactions d'hypersensibilité Réactions indésirables potentielles à long terme liées au PEG, dont la tolérance rénale	Rapport final 2020

## 08 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>16</sup> :

- 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 l'acide tranexamique,
- 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).

Pour la prophylaxie au long cours chez les enfants hémophiles sévères, selon les recommandations françaises de la COMETH<sup>17</sup>, le schéma thérapeutique repose sur une succession de 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.

Il n'existe actuellement pas de recommandations spécifiques en France pour la prophylaxie chez l'adulte.

De nombreux concentrés de FVIII sont actuellement disponibles, d'origine plasmatique ou recombinante, permettant la prise en charge des patients. Aucun de ces FVIII, notamment celui à ½ vie prolongée ELOCTA, n'a démontré qu'il apportait un bénéfice en termes d'efficacité clinique ou de qualité de vie par rapport à un autre.

Par ailleurs, on dispose désormais de l'emicizumab pour la prophylaxie au long cours chez les patients hémophilies A avec inhibiteur fort répondeur.

<sup>16</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.

<sup>17</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.

### **Place de JIVI dans la stratégie thérapeutique**

JIVI est un FVIII recombinant à demi-vie prolongée<sup>18</sup>, comme ELOCTA qui est déjà commercialisé<sup>19</sup>. Pour la prophylaxie à long terme chez les patients âgés d'au moins 12 ans, la posologie initiale recommandée dans le RCP de JIVI est de 45 à 60 UI/kg tous les 5 jours (selon les caractéristiques cliniques du patient la dose pourrait également être de 60 UI/kg tous les 7 jours ou 30 à 40 UI/kg deux fois par semaine). Pour les FVIII dits conventionnels, elle est habituellement de 20 à 40 UI/kg 2 à 3 fois par semaine ou à des intervalles de 2 à 3 jours, et pour ELOCTA de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours.

Son efficacité chez les patients atteints d'hémophilie A âgés d'au moins 12 ans et préalablement traités a été démontrée dans une étude non comparative, aussi bien en prophylaxie qu'en traitement à la demande, y compris dans un contexte chirurgical. Aucune étude ayant comparé JIVI à un autre FVIII sur des critères cliniques n'est disponible.

JIVI est le second médicament pégylé qui a obtenu une AMM dans l'hémophilie A. Le développement pré-clinique des médicaments pédiatriques pégylés fait l'objet de recommandations particulières de l'EMA depuis qu'il a été observé des cas de dépôts de PEG dans les tissus, en particulier au niveau du plexus choroïde, au cours de différentes études chez l'animal. La pégylation est en effet une technologie déjà utilisée par d'autres médicaments déjà disponibles dans diverses maladies, notamment en pédiatrie<sup>20</sup>. Néanmoins, aucun n'est destiné à être administré par voie intraveineuse de façon répétée et potentiellement à vie dès l'âge de 12 ans comme JIVI. Au regard des connaissances actuelles, on ne peut totalement exclure le risque d'effets cliniques délétères liés à une accumulation de PEG au terme de nombreuses années de traitement, notamment dans les plexus choroïdes. Bien que ce risque soit particulièrement préoccupant pour les plus jeunes enfants à un stade précoce de leur développement, on ne peut écarter tout risque pour l'enfant de plus 12 ans, ni même pour l'adulte.

En plus du risque d'inhibiteurs anti-FVIII commun à l'ensemble des FVIII disponibles, JIVI expose par ailleurs au risque de réponse immunitaire dirigée contre le PEG associée à des anticorps anti-PEG spécifiques, se manifestant par des symptômes d'hypersensibilité aiguë et/ou une perte d'effet du médicament. D'après le RCP, bien qu'il soit difficile de définir un seuil d'âge précis à partir duquel ce risque change, il semble que ce phénomène survienne de façon prédominante chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie. Des cas de perte d'efficacité associée à des anticorps anti-PEG ont en effet été observés pendant les études cliniques uniquement chez les enfants de moins de 6 ans (population hors AMM). JIVI est à ce jour le seul FVIII pour lequel le risque de perte d'efficacité associée aux anticorps anti-PEG est mentionné comme « risque important identifié » dans le PGR.

En conclusion, compte tenu :

- de la démonstration de l'efficacité de JIVI dans le traitement et la prévention des saignements en cas d'hémophilie A sévère dans une étude non comparative,
- de l'absence de donnée démontrant que JIVI apporte un bénéfice, notamment en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport aux alternatives disponibles,
- qu'aucun élément à ce jour ne permet d'exclure l'apparition d'effets cliniques délétères liés à une potentielle accumulation de PEG, notamment dans les plexus choroïdes, au terme de nombreuses années de traitement, dans un contexte où les alternatives disponibles ne présentent pas ce risque,
- le risque potentiel de perte d'efficacité associée aux anticorps anti-PEG dans la population de l'AMM, figurant comme risque important identifié dans le PGR, compte tenu des cas observés uniquement chez les enfants de moins de 6 ans (population hors AMM),
- des nombreuses alternatives thérapeutiques,

<sup>18</sup> Demi-vie terminale 1,4 fois plus longue que KOGENATE.

<sup>19</sup> ADYNOVI, autre rFVIII à demi-vie prolongée, n'est pas disponible compte-tenu du SMR insuffisant octroyé par la Commission. Cf. avis du 10 avril 2019. ELOCTA a obtenu un SMR important et une ASMR V.

<sup>20</sup> Traitement de l'hépatite C chronique (PEGASYS) ou de la leucémie (ONCASPAR).

la Commission considère que JIVI n'a pas de place dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A à partir de 12 ans et préalablement traités.

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 09.1 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.

► JIVI est un traitement de substitution à visée curative et prophylactique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de JIVI est mal établi à long terme.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

► JIVI n'a pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A (cf. paragraphe 08).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- de la gravité de l'hémophilie A et de sa faible prévalence (maladie rare),
  - du besoin médical partiellement couvert par les autres facteurs VIII,
  - de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié,
  - de l'absence d'impact attendu sur la qualité de vie et l'organisation des soins,
- JIVI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JIVI est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A à partir de 12 ans et préalablement traités.**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

## 010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

Sans objet.