

N/Réf 250 UI CIS 6 757 803 6 ;
500 UI CIS 6 651 506 1 ;
1 000 UI CIS 6 127 809 2 ;
2 000 UI CIS 6 965 252 8 ;

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
ALTUVOCT poudre et solvant pour solution injectable
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 12/10/2023 complétée les 7, 8 et 9 novembre 2023 et les 3, 18 et 23 janvier 2024

Nom du demandeur : SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) :

ALTUVOCT 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
ALTUVOCT 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
ALTUVOCT 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
ALTUVOCT 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

DCI/nom de code : EFANESOCTOCOG ALFA

Indication thérapeutique revendiquée :

- Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur du facteur VIII, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et/ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible.
- Traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « ALTUVOCT » dans l'indication thérapeutique :**

« - Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur du facteur VIII, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et/ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible.

- Traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette (ces) indication(s) thérapeutique(s).

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments dans l'indication considérée.

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne est en cours d'évaluation à l'agence européenne des médicaments (EMA) pour ce médicament dans la même indication que celle revendiquée en accès précoce.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est le produit utilisé aux Etats-Unis où le médicament est autorisé depuis le 22 février 2023 sous le nom d'ALTUVIIIIO. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui faisant l'objet de la demande d'AMM européenne. Dans ce contexte, les données non-cliniques sont suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation de ce médicament dans le cadre de l'accès précoce.

- Au plan clinique :

Efanesoctog alfa est un traitement substitutif du facteur VIII. Le facteur VIII activé agit comme cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine, conduisant à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation sanguine liée à l'X qui est due à une diminution du taux de facteur VIII:C fonctionnel et se traduit par des hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, lesquelles surviennent spontanément ou à la suite d'un traumatisme accidentel ou chirurgical. Le traitement de substitution augmente les taux plasmatiques de facteur VIII ce qui permet une correction temporaire du déficit et de la tendance hémorragique.

ALTUVOCT (efanesoctog alfa) est la première protéine de fusion recombinante associant un facteur VIII combiné à un fragment Fc, la fraction D'D3 du facteur Von Willebrand ainsi que des polypeptides XTEN® visant à réduire la clairance du produit. La demi-vie d'efanesoctog est ainsi 3 à 4 fois supérieure que celle des FVIII standards ou à demi-vie prolongée, soit une demi-vie totale de plus de 40 heures.

Données d'efficacité et sécurité

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'ALTUVOCT ont été évaluées lors de deux études cliniques de phase III multicentriques, prospectives, ouvertes (une étude chez l'adulte et l'adolescent [XTEND-1] et une étude pédiatrique chez des enfants âgés de < 12 ans [XTEND-Kids], voir Population pédiatrique]) portant sur des patients précédemment traités (PPT) atteints d'hémophilie A sévère (activité du FVIII endogène < 1 % ou mutation génétique documentée correspondant à une hémophilie A sévère). La sécurité et l'efficacité à long terme d'ALTUVOCT sont également en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude d'extension à long terme.

Toutes les études ont évalué l'efficacité d'une prophylaxie de routine avec une dose hebdomadaire de 50 UI/kg et déterminé l'efficacité hémostatique dans le traitement des épisodes hémorragiques et pendant la prise en charge péri-opératoire lors d'interventions chirurgicales majeures ou mineures. Par ailleurs, l'efficacité de la prophylaxie par ALTUVOCT a également été évaluée lors d'une comparaison intra-individuelle par rapport à celle du facteur VIII prophylactique précédent chez des patients ayant participé à une étude observationnelle prospective (OBS16221) avant l'inclusion dans l'étude XTEND-1.

Efficacité clinique au cours de la prophylaxie de routine chez l'adulte/l'adolescent

L'étude achevée chez les adultes et adolescents (XTEND-1) incluait au total 159 PPT (158 hommes et 1 femme) atteints d'hémophilie A sévère. Les patients étaient âgés de 12 à 72 ans et incluaient 25 adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les 159 patients inclus ont tous reçu au moins une dose d'ALTUVOCT et étaient évaluables pour les critères d'efficacité. Au total, 149 patients (93,7 %) ont terminé l'étude.

L'efficacité de l'administration hebdomadaire de 50 UI/kg d'ALTUVOCT en prophylaxie de routine a été évaluée sur la base d'une estimation selon le taux de saignements annualisé (TSA) moyen (Tableau 3) et par comparaison du TSA au cours de la prophylaxie dans le cadre de l'étude avec le TSA au cours de la prophylaxie par facteur VIII avant l'étude (Tableau 4). Au total, 133 adultes et adolescents qui recevaient une prophylaxie par facteur VIII avant leur inclusion dans l'étude ont reçu ALTUVOCT en prophylaxie de routine à la dose de 50 UI/kg une fois par semaine pendant 52 semaines (bras A). Vingt-six patients supplémentaires, qui recevaient un traitement épisodique (à la demande) par facteur VIII avant l'étude, ont reçu un traitement épisodique (à la demande) par ALTUVOCT à des doses de 50 UI/kg pendant 26 semaines, puis une prophylaxie de routine à la dose de 50 UI/kg une fois par semaine pendant 26 semaines (bras B). Au total, 115 patients ont eu au total au moins 50 jours d'exposition dans le bras A et 17 patients ont eu au moins 25 jours d'exposition à la prophylaxie de routine dans le bras B.

Tableau 1 : synthèse des taux de saignement annualisés (TSA) sous prophylaxie par ALTUVOCT, traitement à la demande par ALTUVOCT et après passage à une prophylaxie par ALTUVOCT chez les patients âgés de ≥ 12 ans

Critère d'évaluation ¹	Bras A Prophylaxie ²	Bras B À la demande ³	Bras B Prophylaxie ³
	N=133	N=26	N=26
Saignements			
TSA moyen (IC à 95 %) ⁴	0,71 (0,52, 0,97)	21,41 (18,81, 24,37)	0,70 (0,33, 1,49)
TSA médian (IIQ)	0,00 (0,00, 1,04)	21,13 (15,12, 27,13)	0,00 (0,00, 0,00)
% de patients avec zéro saignement	64,7	0	76,9
Saignements spontanés			
TSA moyen (IC à 95 %) ⁴	0,27 (0,18, 0,41)	15,83 (12,27, 20,43)	0,44 (0,16, 1,20)
TSA médian (IIQ)	0,00 (0,00, 0,00)	16,69 (8,64, 23,76)	0,00 (0,00, 0,00)
% de patients avec zéro saignement	80,5	3,8	84,6
Saignements articulaires			
TSA moyen (IC à 95 %) ⁴	0,51 (0,36, 0,72)	17,48 (14,88, 20,54)	0,62 (0,25, 1,52)
TSA médian (IIQ)	0,00 (0,00, 1,02)	18,42 (10,80, 23,90)	0,00 (0,00, 0,00)
% de patients avec zéro saignement	72,2	0	80,8

¹Toutes les analyses des critères relatifs aux saignements se fondent sur les saignements traités.

²Patients recevant la prophylaxie par ALTUVOCT pendant 52 semaines.

³Patients recevant ALTUVOCT pendant 26 semaines.

⁴D'après un modèle binomial négatif.

TSA = taux de saignement annualisé ; IC = intervalle de confiance ; IIQ = intervalle interquartile, 25^{ème} percentile au 75^{ème} percentile.

Une comparaison intra-individuelle des TSA observés sous prophylaxie pendant et avant l'étude a montré une réduction statistiquement significative de 77 % du TSA sous prophylaxie de routine par ALTUVOCT par rapport à la prophylaxie par facteur VIII reçue avant l'étude (voir Tableau 4).

Tableau 2: comparaison intra-individuelle du taux de saignement annualisé (TSA) sous prophylaxie par ALTUVOCT *versus* prophylaxie par facteur VIII avant l'étude chez les patients âgés de ≥ 12 ans

Critère d'évaluation	Prophylaxie par ALTUVOCT pendant l'étude 50 UI/kg 1x/sem (N = 78)	Prophylaxie conventionnelle par facteur VIII avant l'étude ² (N = 78)
Durée médiane de la période d'observation (semaines) (IIQ)	50,09 (49,07, 51,18)	50,15 (43,86, 52,10)
Saignements		
TSA moyen (IC à 95 %) ¹	0,69 (0,43,1,11)	2,96 (2,00, 4,37)
% de réduction du TSA (IC à 95 %) Valeur <i>p</i>	77 (58, 87) <0,0001	
% de patients avec zéro saignement	64,1	42,3
TSA médian (IIQ)	0,00 (0,00, 1,04)	1,06 (0,00, 3,74)

¹D'après un modèle binomial négatif.

²Étude observationnelle prospective (OBS16221).

TSA = taux de saignement annualisé ; IC = intervalle de confiance ; IIQ = intervalle interquartile, 25^{ème} percentile au 75^{ème} percentile.

Tous les patients présentant des articulations cibles à l'inclusion (définies par la survenue de ≥ 3 épisodes hémorragiques spontanés dans une articulation majeure sur une période de 6 mois consécutifs) ont obtenu une résolution dans toutes les articulations cibles (45/45, 100 %) après 12 mois de traitement prophylactique par ALTUVOCT (définie par ≤ 2 épisodes hémorragiques dans l'articulation cible sur 12 mois).

Une comparaison intraindividuelle (N = 26) du TSA au cours des 26 premières semaines de traitement à la demande par ALTUVOCT par rapport au TSA au cours des 26 semaines suivantes sous prophylaxie hebdomadaire par ALTUVOCT (bras B) a montré une diminution cliniquement importante des saignements de 97 % sous schéma prophylactique hebdomadaire et une augmentation du nombre de patients avec zéro saignement de 0 à 76,9 %.

Mesures de résultats rapportés par les patients (PRO)

L'étude chez l'adulte et l'adolescent (XTEND-1) a également évalué l'effet d'une prophylaxie de routine chez des patients qui étaient sous prophylaxie stable par facteur VIII avant l'étude (bras A) sur la fonction physique et les douleurs en tant que critères d'intérêt secondaires définis par le protocole. La qualité de vie liée à l'hémophilie rapportés par les patients a été évaluée à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie spécifique à l'hémophilie (Haem-A-QoL, *Haemophilia-Specific Quality of Life*) destiné aux adultes (âgés ≥ 17 ans). Le score de santé physique du questionnaire Haem-A-QoL (c-à-d., gonflements douloureux, présence de douleurs articulaires, douleur au mouvement, difficulté à marcher loin et besoin du plus de temps pour se préparer) a été utilisé pour évaluer la fonction physique. L'intensité de la douleur a été évaluée au moyen de l'outil PROMIS 3a, notamment par la première question qui évalue la douleur la plus intense ressentie au cours des 7 derniers jours, sur une échelle de Likert à 5 niveaux.

La prophylaxie hebdomadaire de routine a permis une amélioration statistiquement et cliniquement significative des critères prédéfinis de score de santé physique du questionnaire Haem-A-QoL, avec une variation moyenne (IC à 95 %) de -6,74 (-10,13, -3,36). La première question de l'outil PROMIS 3a de mesure de l'intensité de la douleur lors de l'évaluation effectuée la semaine 52 a montré une variation moyenne (IC à 95 %) de -0,21 (-0,41, -0,02). Les scores faibles indiquent une meilleure qualité de vie et une moindre intensité de la douleur.

Efficacité pour le contrôle des saignements

Lors de l'étude portant sur les adultes et adolescents (XTEND-1), 362 épisodes hémorragiques au total ont été traités par ALTUVOCT, la plupart étant survenus sous traitement à la demande dans le bras B. Les épisodes hémorragiques étaient principalement localisés au niveau des articulations. La réponse à la première injection était évaluée par les patients au moins 8 heures après le traitement. Une échelle à 4 niveaux a été utilisée pour évaluer la réponse (excellente, bonne, modérée et absence de réponse). L'efficacité pour le contrôle des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de ≥ 12 ans est récapitulée dans le Tableau 5. Le contrôle des épisodes hémorragiques était similaire entre les bras de traitement.

Tableau 3: synthèse de l'efficacité dans le contrôle des saignements chez les patients âgés de ≥ 12 ans

Nombre d'épisodes hémorragiques		(n = 362)
Nombre d'injections pour traiter l'épisode hémorragique, n (%)	1 injection	350 (96,7)
	2 injections	11 (3,0)
	> 2 injections	1 (0,3)
Dose médiane totale pour traiter un épisode hémorragique (UI/kg) (IIQ)		50,93 (50,00 ; 51,85)
Nombre d'injections évaluables		(n=332)
Réponse au traitement d'un épisode hémorragique, n (%)	Excellente ou bonne	315 (94,9)
	Modérée	14 (4,2)
	Absence de réponse	3 (0,9)

Immunogénicité

L'immunogénicité a été évaluée au cours d'essais cliniques menés sur ALTUVOCT chez des adultes et enfants précédemment traités atteints d'hémophilie A sévère. L'apparition d'inhibiteurs dirigés contre ALTUVOCT n'a pas été détectée lors des essais cliniques.

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

Population pédiatrique

Prophylaxie de routine

L'efficacité de l'administration hebdomadaire de 50 UI/kg d'ALTUVOCT en prophylaxie de routine chez les enfants âgés de < 12 ans a été évaluée sur la base d'une estimation selon le TSA moyen. Au total, 74 enfants (38 âgés de < 6 ans et 36 âgés de 6 à < 12 ans) ont été recrutés pour recevoir ALTUVOCT en prophylaxie de routine à la dose de 50 UI/kg par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 52 semaines. Chez la totalité des 74 patients, la prophylaxie de routine a permis un TSA moyen global (IC à 95 %) de 0,9 (0,6, 1,4) et un TSA médian (Q1, Q3) de 0 (0, 1,0) pour les saignements traités. Pour la totalité des saignements (traités et non traités), le TSA moyen (IC à 95 %) était de 2,8 (1,8, 4,4) et le TSA médian (Q1, Q3) était de 0,5 (0, 2,1).

Les TSA chez les patients évaluables pour l'efficacité (N = 73), à l'exclusion d'un patient n'ayant pas reçu le traitement prophylactique hebdomadaire tel que spécifié dans le protocole pendant une période prolongée, sont récapitulés dans le Tableau 6.

Tableau 4: synthèse du taux de saignement annualisé (TSA) avec la prophylaxie par ALTUVOCT chez les patients âgés de < 12 ans

Critère d'évaluation ¹	< 6 ans N=38	6 ans à < 12 ans N=35 ²	Total N=73 ²
Saignements traités			
TSA moyen (IC à 95 %) ³	0,5 (0,3, 0,8)	0,8 (0,4, 1,4)	0,6 (0,4, 0,9)
TSA médian (Q1, Q3)	0 (0, 1,0)	(0, 1,1)	0 (0, 1,0)
Patients avec zéro saignement, n (%)	24 (63,2)	23 (65,7)	47 (64,4)
Saignements spontanés traités			
TSA moyen (IC à 95 %) ³	0,2 (0,1, 0,4)	0,2 (0, 0,6)	0,2 (0, 0,3)
TSA médian (Q1, Q3)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Patients avec zéro saignement, n (%)	32 (84,2)	32 (91,4)	64 (87,7)
Saignements articulaires traités			
TSA moyen (IC à 95 %) ³	0,2 (0,1, 0,6)	0,4 (0,2, 0,9)	0,3 (0,2, 0,6)
TSA médian (Q1, Q3)	0 (0, 0)		0 (0, 0)

Patients avec zéro saignement, n (%)	34 (89,5)	27 (77,1)	61 (83,6)
Totalité des saignements (traités et non traités)¹			
TSA moyen (IC à 95 %) ³	2,8 (1,4, 5,6)	2,3 (1,3, 4,1)	2,6 (1,6, 4,0)
TSA médian (Q1, Q3)	0 (0, 2,0)	1,0 (0, 2,9)	0 (0, 2,0)
Patients avec zéro saignement, n (%)	21 (55,3)	16 (45,7)	37 (50,7)

¹Reflète la totalité des saignements rapportés par les patients, y compris ceux pour lesquels aucune dose d'ALTUVOCT n'a été administrée.

²Un patient de la tranche d'âge de 6 à < 12 ans ayant reçu un traitement de consolidation intense (2 à 3 injections par semaine pendant 15 semaines) après le traitement de 2 saignements traumatiques au niveau de l'articulation de la hanche a été exclus de l'analyse d'efficacité car il n'a pas reçu le traitement prophylactique hebdomadaire tel que spécifié dans le protocole pendant une période prolongée.

³D'après un modèle binomial négatif.

TSA = taux de saignement annualisé ; IC = intervalle de confiance ; Q1 = 25^{ème} percentile ; Q3 = 75^{ème} percentile.

Contrôle des saignements

L'efficacité pour le contrôle des saignements chez les enfants âgés de < 12 ans a été évaluée dans le cadre de l'étude pédiatrique, à l'exclusion d'un patient n'ayant pas reçu le traitement prophylactique hebdomadaire tel que spécifié dans le protocole pendant une période prolongée. Au total, 43 épisodes hémorragiques ont été traités par ALTUVOCT. Les saignements se sont résolus avec une seule injection de 50 UI/kg d'ALTUVOCT dans 95,3 % des épisodes hémorragiques. La dose totale médiane (Q1 ; Q3) nécessaire au traitement d'un épisode hémorragique était de 52,6 UI/kg (50,0 ; 55,8).

Tolérance générale

La sécurité clinique a été analysée à partir des données cliniques issues de sept études cliniques. ALTUVOCT bénéficie d'un profil de tolérance acceptable issu de 2 études de phase III de 1 an chacune chez l'enfant (XTEND-Kids) et chez les adolescents/adultes (XTEND-1) ; et portant sur 277 patients précédemment traités (PPT) atteints d'hémophilie A sévère, dont 161 (58,2 %) étaient des adultes (âgés de 18 ans et plus), 37 (13,4 %) étaient des adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) et 79 (28,5 %) étaient des enfants de moins de 12 ans.

Aucune tendance inattendue n'a été observée dans les événements indésirables et les événements indésirables graves signalés. Des événements thromboemboliques ont été signalés chez trois patients présentant des facteurs de risque préexistants. Aucun des EIG ayant entraîné le décès n'a été jugé lié à l'ALTUVOCT. Aucune réaction anaphylactique ou allergique grave n'a été observée et aucun anticorps inhibiteur dirigé contre le FVIII n'est apparu dans les études et aucun autre événement d'intérêt particulier n'a été déclaré.

Il n'a pas été observé de différence liée à l'âge entre les populations de patients adultes et pédiatriques.

Le profil de sécurité d'ALTUVOCT est généralement considéré comme comparable aux autres produits FVIII.

Globalement, ALTUVOCT semble être bien toléré, les données actuellement disponibles ne suggère pas de problème de sécurité majeur. Cependant, le profil de sécurité à plus long terme n'est pas établi à ce jour.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « ALTUVOCT poudre et solvant pour solution injectable » dans les indications thérapeutiques :

« - Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur, insuffisamment protégés par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants (FVIII et/ou emicizumab) ou inéligibles à ces traitements, et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entraîner une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible

- traitement des épisodes hémorragiques survenus dans le cadre d'une prophylaxie par efanesoctocog alfa. »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont en pièces jointes.

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition de conditionnements présentant les caractéristiques suivantes :

- conditionnement primaire : flacons conformes à l'autorisation d'ALTUVIIIIO octroyée par la FDA, c'est-à-dire étiquetés en langue anglaise avec notamment mention de la substance active et du dosage ;

- conditionnement secondaire : boîte américaine recouverte sur 2 faces par 2 autocollants mentionnant les mentions légales obligatoires de l'accès précoce.