



**SFTH**  
SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE THROMBOSE  
ET D'HÉMOSTASE

### ***Prophylaxie par efanesoctocog alfa chez l'enfant hémophile A sévère***

#### ***Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A***

Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, Königs C, Zulfikar B, Yuan H, *et al.*  
*N Engl J Med* 2024 ; 391 : 235-46.

***Analyse commentée réalisée par Stéphanie DESAGE***

***Date de publication : 4 novembre 2024***

### ***JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS***

L'interaction du facteur VIII (FVIII) avec le facteur Willebrand (VWF) endogène est à l'origine de la difficulté à allonger la demi-vie des facteurs VIII chez les patients hémophiles A par comparaison à l'allongement de la demi-vie obtenu avec le facteur IX. Efanesoctocog alfa est un FVIII fusionné au fragment Fc d'une immunoglobuline, au domaine D'D3 du VWF et à deux polymères XTEN. La fusion du FVIII avec le domaine D'D3 du VWF empêche l'interaction avec le VWF endogène, ce qui permet de s'affranchir de la clairance liée au VWF endogène. Dans les études de phase I, la demi-vie d'efanesoctocog alfa est 4 fois supérieure à celle d'un FVIII recombinant standard (1). Les données de phase III ont déjà été publiées chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Les auteurs rapportent ici les données d'efficacité, de sécurité et de pharmacocinétique d'efanesoctocog alfa chez les hémophiles A sévères déjà traités (PTPs) de moins de 12 ans.

### ***METHODES***

XTEND-Kids est une étude multicentrique internationale de phase III chez des PTPs de moins de 12 ans présentant au minimum 50 jours d'exposition au FVIII. Deux groupes ont été constitués : les PTPs de moins de 6 ans et les PTPs entre 6 et 12 ans. Dans les 2 groupes, les patients ont reçu une prophylaxie hebdomadaire de 50 UI/kg d'efanesoctocog alfa pendant 1 an. Le critère de jugement principal était la survenue d'inhibiteurs dirigés contre le FVIII. Les critères de jugement secondaires étaient notamment le taux annualisé de saignement traité (ABR), l'ABR en fonction du type de saignement, le nombre d'injections d'efanesoctocog alfa pour traiter un saignement, la santé articulaire et les données de pharmacocinétique.

## RESULTATS

Trente-huit PTPs de moins de 6 ans et 36 PTPs de moins de 12 ans ont été inclus (Figure 1). L'ABR médian était de 0,00 (0,00-1,02) avec 64 % des PTPs inclus qui n'ont présenté aucun accident hémorragique. La réalisation d'une seule injection de 50 UI/kg d'efanesoctocog alfa était suffisante pour traiter 95 % des accidents hémorragiques. Aucun anticorps anti-FVIII n'a été détecté après les 52 semaines de prophylaxie par efanesoctocog alfa. Il n'a pas été rapporté de réaction anaphylactique ni d'événement thromboembolique veineux.

Dix-neuf PTPs de moins de 6 ans et 18 PTPs entre 6 et 12 ans ont bénéficié d'une épreuve de pharmacocinétique après la 1<sup>re</sup> administration de 50 UI/kg d'efanesoctocog alfa. Un taux moyen de facteur VIII supérieur à 40 % était rapporté pendant 3 jours et le FVIII résiduel moyen était entre 5 et 10 %. La demi-vie d'efanesoctocog alfa était en moyenne de 37,8 h chez les PTPs de moins de 6 ans et de 42,3 h chez les PTPs âgés de 6 à 12 ans. Après 26 semaines de prophylaxie par efanesoctocog alfa, le temps nécessaire pour retourner au taux de base était évalué à 12,7 jours chez les PTPs de moins de 12 ans.

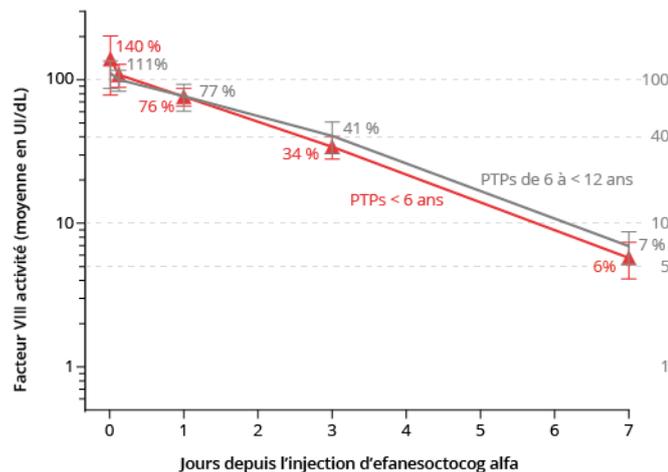


Figure 1 : Données de pharmacocinétique avec efanesoctocog alfa chez les PTPs de moins de 6 ans (courbe rouge) et chez les PTPs entre 6 et 12 ans (courbe grise).

## AVIS D'EXPERT

Cette étude rapporte les données d'efficacité et de sécurité d'efanesoctocog alfa en prophylaxie chez des PTPs de moins de 12 ans. En effet, il a été démontré que la prophylaxie hebdomadaire par 50 UI/kg d'efanesoctocog alfa était efficace pour prévenir les accidents hémorragiques puisque l'ABR médian était de 0,00. De plus, 64 % des patients inclus n'ont pas présenté d'accident hémorragique. Ces données sont les plus intéressantes rapportées lors des études de phase III avec les différents facteurs VIII à demi-vie prolongée. En effet, entre 22,6 % et 42,6 % des PTPs de moins de 12 ans bénéficiant d'une prophylaxie avec les différents FVIII pégylés et 48 % des patients sous efmoctocog alfa ne rapportaient pas d'accident hémorragique sous prophylaxie (2-5). On peut cependant regretter l'absence de comparaison intra-patient avec la prophylaxie antérieure, ce qui aurait permis de conclure à la supériorité d'efanesoctocog alfa par rapport aux autres facteurs VIII. Il a tout de même été montré

une amélioration de la santé articulaire évaluée avec le score HJHS et une amélioration de la qualité de vie selon le score Haemo-QoL lors d'évaluations réalisées immédiatement avant la 1<sup>re</sup> injection d'efanesoctocog alfa et après 52 semaines de prophylaxie.

Les données de pharmacocinétique ont permis de montrer que la demi-vie d'efanesoctocog alfa était en moyenne de 40 heures, avec un facteur VIII supérieur à 40 % pendant les 3 premiers jours de la semaine suivant l'injection et un facteur résiduel au 7<sup>e</sup> jour entre 5 et 10 %. Ces données constituent un tournant majeur dans la prise en charge des hémophiles A sévères puisqu'il s'agit du 1<sup>er</sup> facteur VIII avec une amélioration franche de la demi-vie. Efanesoctocog alfa va ainsi permettre d'élargir l'arsenal thérapeutique chez les hémophiles A, en constituant une alternative intéressante à l'emicizumab.

L'absence de détection d'anticorps anti-FVIII est un élément rassurant concernant la sécurité d'efanesoctocog alfa. On peut cependant regretter l'absence d'étude de phase III évaluant la prophylaxie par efanesoctocog alfa chez les hémophiles A sévères jamais traités (PUPs), ce qui permettrait de préciser l'immunogénicité d'efanesoctocog alfa.

Une étude d'extension, XTEND-ed, est actuellement en cours pour évaluer la sécurité et l'efficacité à plus long terme de la prophylaxie par efanesoctocog alfa (NCT04644575) chez les patients PTPs de tout âge.

## RÉFÉRENCES

1. Lissitchkov T, Willemze A, Katragadda S, Rice K, Poloskey S, Benson C. Efanesoctocog alfa for hemophilia A: results from a phase 1 repeat-dose study. *Blood Adv* 2022 ; 6 : 1089-94.
2. Meunier S, Alamelu J, Ehrenforth S, Hanabusa H, Abdul Karim F, Kavakli K, *et al.* Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2017 ; 117 : 1705-13.
3. Santagostino E, Kenet G, Fischer K, Biss T, Ahuja S, Steele M. PROTECT VIII Kids: BAY 94-9027 (PEGylated Recombinant Factor VIII) safety and efficacy in previously treated children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2020 ; 26 : e55-65.
4. Mullins ES, Stasyshyn O, Alvarez-Román MT, Osman D, Liesner R, Engl W, *et al.* Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017 ; 23 : 238-46.
5. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, *et al.* Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015 ; 13 : 967-77.