



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Direction de l'Evaluation des Actes
et Produits de Santé**

Service Evaluation des Médicaments

Le chef de service

Madame, Monsieur le Pharmacien responsable des
Laboratoires OCTAPHARMA SAS
62 bis avenue André Morizet
92100 BOULOGNE BILLANCOURT
FRANCE

Dossier suivi par : de la VOLPILIERE Alexandre
Tel : +33(0)155933715
Fax : +33(0)155933739
Email : a.delavolpiliere@has-sante.fr

16 JUIL. 2007

Saint-Denis, le

N/réf : BX/ADV/BDC

N° enregistrement : CT-4670

Objet : OCTANATE 50 UI/ml - 100 UI/ml

Madame, Monsieur,

Vous nous avez transmis vos observations au sujet de l'avis adopté par la Commission de la Transparence le 04/07/2007, pour la (les) spécialité(s) citée(s) en objet.

Vous trouverez ci-joint l'avis définitif de la Commission de la Transparence.

Cet avis est adressé à l'autorité compétente.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Docteur Bertrand XERRI



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

04 juillet 2007

OCTANATE 50 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable

CIP 565 785-1 : 250 UI de poudre dans un flacon + 5 ml de solvant – Boîte de 1.

CIP 565 786-8 : 500 UI de poudre dans un flacon + 10 ml de solvant – Boîte de 1.

OCTANATE 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable

CIP 565 787-4 : 1000 UI de poudre dans un flacon + 10 ml de solvant – Boîte de 1.

Laboratoire OCTAPHARMA France

Facteur VIII de coagulation humain

Liste I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière

Date de l'AMM : 28/02/2006 (reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Examen de la modification du libellé de la posologie permettant l'utilisation d'OCTANATE chez l'enfant.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

facteur VIII de coagulation humain

1.2. Indication

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

Cette préparation ne contient pas de facteur de Willebrand en quantité pharmacologiquement active et par conséquent n'est pas indiquée dans la maladie de Willebrand.

1.3. Posologie

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

Le dosage et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance de l'épisode hémorragique ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), ramenées au standard actuel de l'OMS pour les préparations de facteur VIII. L'activité coagulante du facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) soit en Unités Internationales (par rapport à un standard international du facteur VIII plasmatique).

Une Unité Internationale (UI) d'activité coagulante du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans un ml de plasma humain normal. Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité coagulante du facteur VIII plasmatique de 1,5% - 2% de la normale. La posologie nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :

Unités nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%)(UI/dl) x 0,5

La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être guidées par l'efficacité clinique individuelle.

Dans le cas des événements hémorragique suivants, l'activité coagulante du facteur VIII ne doit pas chuter en dessous du taux d'activité coagulante plasmatique indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée. Le tableau ci-dessous peut être utilisé comme guide pour les posologies lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgie:

Degré de l'hémorragie/Type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur FVIII nécessaire (%)	Fréquence des doses (heures)/Durée de traitement (jours)
Hémorragie		
Début d'hémarthrose, saignement musculaire ou buccal	20-40	Renouveler toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à ce que l'épisode hémorragique soit résolu comme indiqué par la douleur ou que la cicatrisation soit obtenue.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Renouveler la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à ce que la douleur et le handicap disparaissent.

Hémarthrose mettant en jeu le pronostic vital	60-100	Renouveler la perfusion toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à disparition du risque vital.
Chirurgie		
<i>Mineure</i> Dont extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à ce que la cicatrisation soit obtenue
<i>Majeure</i>	80-100 (pré- et post - opératoire)	Renouveler la perfusion toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à cicatrisation suffisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité coagulante du FVIII entre 30% et 60%.

Au cours du traitement, une détermination appropriée des taux de facteurs VIII est conseillée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence du renouvellement des perfusions. Dans le cas particulier d'interventions chirurgicales majeures, un contrôle précis du traitement substitutif au moyen de tests de coagulation (activité coagulante du facteur VIII plasmatique) est indispensable. La réponse au traitement par le facteur VIII, les taux de récupération *in vivo* et les demi-vies observées peuvent varier selon les individus.

Par le traitement prophylactique à long terme des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, des posologies de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel doivent être administrées à des intervalles de 2 à 3 jours. Dans certains cas, spécialement chez les patients plus jeunes, des intervalles d'administration plus courts ou des posologies plus élevées peuvent être nécessaires.

L'utilisation d'OCTANATE chez les patients non préalablement traités (PUPs) n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés, le développement d'anticorps chez ces patients doit être évalué au moyen de tests appropriés (test Bethesda). Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'OCTANATE chez les patients non préalablement traités (PUPs).

Les patients doivent être suivis pour le développement d'inhibiteurs anti-facteur VIII. Si les taux souhaités d'activité coagulante plasmatique du facteur VIII ne sont pas obtenus, ou si les épisodes hémorragiques ne sont pas contrôlés avec administration d'une dose appropriée, une analyse devra être réalisée pour déterminer si un inhibiteur anti-facteur VIII est présent. Chez les patients présentant des titres élevés d'inhibiteur, le traitement par le facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres alternatives thérapeutiques devront être envisagées. La prise en charge de tels patients doit être effectuée par des médecins spécialisés dans le traitement de l'hémophilie.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

- B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES
- B02 : ANTIHEMORRAGIQUES
- B02B : VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES
- B02BD : FACTEURS DE LA COAGULATION SANGUINE
- B02BD02 : Facteurs VIII de coagulation sanguine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Utilisation pédiatrique possible ;

facteurs VIII de coagulation d'origine plasmatique

HEMOFIL M, poudre et solvant pour solution injectable, flacon 10 ml

FACTANE, poudre et solvant pour solution injectable, flacons de 2.5, 5 et 10 ml

facteurs VIII de coagulation recombinant

REFACTO, poudre et solvant pour solution injectable, flacon de 4 ml

ADVATE, poudre et solvant pour solution injectable, flacon de 5 ml

HELIXATE NexGen, poudre et solvant pour solution injectable, flacon de 2.5 ml

KOGENATE Bayer, poudre et solvant pour solution injectable, flacon de 2.5 ml

KOGENATE Bayer + système Bioset, , poudre et solvant pour solution injectable, flacon de 2.5 ml

RECOMBINATE, poudre et solvant pour solution injectable, flacon de 10 ml

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Plasma frais congelé.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé une nouvelle étude clinique (AVI-408) de phase III non contrôlée dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'OCTANATE chez les enfants de moins de 6 ans ayant une hémophilie A sévère (FVIII<2%). Quinze enfants ont été inclus et évalués.

Les résultats obtenus ont confirmé l'efficacité et la tolérance chez ces patients aux mêmes doses que celles utilisées chez l'adulte.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hémophilie A (déficit constitutionnel en facteur VIII) est une maladie génétique liée au chromosome X. Elle se caractérise principalement par des hémorragies spontanées au niveau articulaire (hémarthroses) et musculaire (hématomes), ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme.

Le déficit congénital en facteur VIII de coagulation est une pathologie généralement grave, pouvant menacer le pronostic vital.

Le traitement des déficits en facteur VIII de coagulation peut être curatif (traitement des saignements) ou préventif (avant une intervention chirurgicale) ou prophylactique (obtention d'un taux résiduel suffisant permettant de prévenir les hémorragies spontanées).

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses à l'administration d'OCTANATE.

Le service médical rendu par OCTANATE est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez l'enfant, OCTANATE, facteur VIII d'origine plasmatique, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres concentrés de facteurs VIII disponibles.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Comme les autres concentrés de facteur VIII disponibles (plasmatiques ou recombinants), OCTANATE entre dans le cadre d'un traitement de première intention chez les patients atteints d'hémophilie A.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM y compris chez l'enfant.