



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

Monsieur Stéphane DIETRICH
Pharmacien responsable des
Laboratoires OCTAPHARMA SAS
70-72, rue du Maréchal Foch
BP 33
67381 LINGOLSHEIM

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

N/réf : BX/ADV/MB

Saint-Denis, le

18 OCT. 2006

N° enregistrement : CT-2982

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

Monsieur,

Vous nous avez transmis vos observations au sujet de l'avis adopté par la Commission de la Transparence le 04/10/2006, 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 au CEPS.

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

Docteur Bertrand XERRI



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

04 octobre 2006

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 565 785-8 : 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 : Inscription Collectivités (+ Rétrocession).

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES 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 hémorragiques suivants, l'activité coagulante du facteur VIII ne doit pas chuter au 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 du 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.
Hémorragies 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 facteur 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 la 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.

Pour le traitement prophylactique au long cours 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.

Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'OCTANATE chez les enfants. 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 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

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

Libellé d'indication : Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII.

Le traitement peut être poursuivi chez les patients qui développent un inhibiteur du facteur VIII (anticorps neutralisant) à un taux inférieur à 5 unités Bethesda (UB) si la réponse clinique persiste avec une augmentation du taux de facteur VIII circulant.

Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune.

FACTANE ne contient pas de facteur Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de Willebrand.

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
Indications adulte et pédiatrique

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Plasma frais congelé.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cinq études ont été versées au dossier.

Etude AVI-401 : Etude de bioéquivalence versus HEMOFIL M suivi d'une phase de suivi à 6 mois de l'efficacité et de la tolérance d'OCTANATE

Etude AVI-402 : Etude de bioéquivalence versus HAEMOCTIN SDH suivi d'une phase de suivi à 6 mois de l'efficacité et de la tolérance d'OCTANATE

Etude AVI-406 : Etude de bioéquivalence comparant deux facteurs VIII OCTANATE issus de 2 sites de fabrication différents suivi d'une phase de suivi à 6 mois de l'efficacité et de la tolérance avec l'un d'entre eux.

Etude AVI-407 : Etude non comparative ayant évalué la tolérance (taux d'inhibiteur) d'OCTANATE sur une période de 6 mois

Etude AVI-408 : Etude non contrôlée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'OCTANATE chez l'enfant. Cette étude ne peut être retenue par la Commission car l'AMM ne recommande pas l'utilisation d'OCTANATE chez les enfants (cf RCP).

3.1. Efficacité

Etude AVI-401

Etude de bioéquivalence versus HEMOFIL M suivi d'une phase de suivi, en ouvert, pendant 6 mois, de l'efficacité et de la tolérance d'OCTANATE chez des 10 patients atteints d'un déficit sévère en facteur VIII (FVIII :C<2%).

Les critères de jugement de cette étude ont porté sur :

- l'évolution des paramètres pharmacocinétiques d'OCTANATE,
- l'évaluation de l'efficacité pour interrompre les hémorragies ou les prévenir,
- la tolérance.

Résultats :

Au cours de l'étude, le nombre de jours d'exposition à OCTANATE a été de :

- 200 jours pour traiter les accidents hémorragiques,
- 126 jours pour prévenir les saignements,
- 20 jours lors d'interventions chirurgicales,
- 40 jours d'exposition dans le cadre de l'étude pharmacocinétique.

Données pharmacocinétiques :

Les paramètres pharmacocinétiques d'OCTANATE versus HEMOFIL M ont été similaires, quels que soient le paramètre pharmacocinétique considéré. La bioéquivalence entre les deux concentrés de facteurs VIII est établie.

Données d'efficacité :

Le nombre d'accidents hémorragiques a été de 167. Ils étaient mineurs dans 41% des cas, modérés dans 38% des cas et sévères dans 21% des cas.

Ces hémorragies ont principalement concerné le genou (32%), la cheville (27%) et le coude (8%). La posologie moyenne d' OCTANATE a été de 24,7 UI/kg. 86% des épisodes hémorragiques ont nécessité 1 jour de traitement.

L'efficacité du traitement par OCTANATE, jugée par l'investigateur, a été « excellente » dans 45% des cas, « bonne » dans 43% des cas, « modérée » dans 10% des cas et « nulle » dans 2% des cas.

Données de tolérance :

Aucune séroconversion virale ou apparition d'inhibiteurs du facteur VIII n'ont été mises en évidence. La tolérance a été jugée « bonne » à « très bonne » pendant les 2 phases de l'étude.

Etude AVI-402

Etude de bioéquivalence versus HAEMOCTIN SDH suivi d'une phase de suivi, en ouvert, pendant 6 mois, de l'efficacité et de la tolérance d'OCTANATE chez des 22 patients atteints d'un déficit sévère en facteur VIII (FVIII :C<2%).

Les critères de jugement de cette étude ont porté sur :

- l'évolution des paramètres pharmacocinétiques d'OCTANATE,
- l'évaluation de l'efficacité pour interrompre les hémorragies ou les prévenir,
- la tolérance.

Résultats :

HAEMOCTIN SDH n'étant pas commercialisée en France, seuls les résultats de l'étude ouverte de suivi seront présentés.

Au cours de l'étude, le nombre de jours d'exposition à OCTANATE a été de :

- 473 jours pour traiter les accidents hémorragiques,
- 208 jours pour prévenir les saignements,
- 54 jours lors d'interventions chirurgicales,
- 80 jours d'exposition dans le cadre de l'étude pharmacocinétique.

Données d'efficacité :

Le nombre d'accidents hémorragiques a été de 374. Ils étaient mineurs dans 55% des cas, modérés dans 41% des cas et sévères dans 4% des cas.

Ces hémorragies ont principalement concerné la cheville (27%), le genou (25%) et le coude (25%). La posologie moyenne d' OCTANATE a été de 19,8 UI/kg. 80% des épisodes hémorragiques ont nécessité 1 jour de traitement.

L'efficacité du traitement par OCTANATE, jugée par l'investigateur, a été « excellente » dans 90% des cas, « bonne » dans 9% des cas, « modérée » dans 1% des cas.

Données de tolérance :

Aucune séroconversion virale ou apparition d'inhibiteurs du facteur VIII n'ont été mises en évidence. La tolérance a été jugée « très bonne » pendant les 2 phases de l'étude.

Etude AVI-401 et Etude AVI-402 (Analyse sous groupe « Interventions chirurgicales »)

Les résultats des 14 patients ayant subi au moins une intervention chirurgicale au cours des études AVI-401 et AVI-402 ont été rassemblés dans le but d'apprécier l'efficacité et la tolérance d'OCTANATE dans cette population. 19 interventions chirurgicales ont été réalisées chez ces 14 patients.

L'efficacité du traitement par OCTANATE, administré en dose unique ou en perfusion continue, a été jugée « bonne » à « très bonne » pour toutes les interventions chirurgicales. Les doses administrées au cours de ces interventions sont conformes aux doses habituellement utilisées pour ce type de procédure.

Etude AVI-406

Etude de bioéquivalence comparant deux facteurs VIII OCTANATE issu de 2 sites de fabrication différents suivi d'une phase de suivi à 6 mois de l'efficacité et de la tolérance chez des 12 patients atteints d'un déficit sévère en facteur VIII (FVIII :C≤1%).

Les critères de jugement de cette étude ont porté sur :

- l'évolution des paramètres pharmacocinétiques des deux formes OCTANATE,
- l'évaluation de l'efficacité pour interrompre les hémorragies ou les prévenir,
- la tolérance.

Résultats :

La validation de la première partie de l'étude (démonstration de la bioéquivalence de deux formes OCTANATE issu de sites de fabrication différents) ne relève pas des missions de la Transparence. Seuls les résultats de l'étude ouverte de suivi seront présentés.

Au cours de l'étude, le nombre de jours d'exposition à OCTANATE a été de :

- 234 jours pour traiter les accidents hémorragiques,
- 252 jours pour prévenir les saignements,
- 47 jours d'exposition dans le cadre de l'étude pharmacocinétique.

Aucun patient n'a subi d'intervention chirurgicale.

Données d'efficacité :

Le nombre d'accidents hémorragiques a été de 163. Ils étaient mineurs dans 41% des cas, modérés dans 42% des cas et sévères dans 17% des cas.

Ces hémorragies ont principalement concerné le coude (28%), le genou (25%) et la cheville (22%). La posologie moyenne d' OCTANATE a été de 26.4 UI/kg. La durée du traitement a été inférieure à 2 jours, à l'exception d'un patient pour lequel les saignements (hémorragies gastro-intestinales) ont duré 18 jours.

L'efficacité du traitement par OCTANATE, jugée par l'investigateur, a été « excellente » dans 87% des cas, « bonne » dans 10% des cas, « modérée » dans 3% des cas et « nulle » pour un patient.

Données de tolérance :

Aucune séroconversion virale ou apparition d'inhibiteurs du facteur VIII n'ont été mises en évidence. La tolérance a été jugée « bonne » à « très bonne » pendant les 2 phases de l'étude.

Etude AVI-407

Etude de phase III ouverte, non comparative, ayant évalué la tolérance d'OCTANATE pendant une période de 6 mois chez des 18 patients déjà traités atteints d'un déficit sévère en facteur VIII (FVIII :C≤2%).

Le critère principal de jugement de cette étude a porté sur le suivi du taux d'inhibiteur anti-facteur VIII (en UB : Unité Bethesda).

Résultats :

Au cours de l'étude, le nombre de jours d'exposition à OCTANATE a été de :

- 650 jours pour traiter les accidents hémorragiques,
- 136 jours pour prévenir les saignements,
- 54 jours d'exposition dans le cadre de l'étude pharmacocinétique.

Aucun patient n'a subi d'intervention chirurgicale.

Le nombre d'accidents hémorragiques a été de 342. Ils étaient mineurs dans 87% des cas et modérés dans 13% des cas.

Aucun des 18 patients inclus dans l'étude n'a développé d'anticorps anti-F VIII détectables (< 0.4 UB) pendant les 6 mois de traitement par OCTANATE.

3.2. Tolérance

Au cours des études cliniques, la tolérance a été globalement satisfaisante. Aucune séroconversion virale ou apparition d'inhibiteurs du facteur VIII n'ont été mises en évidence. Les données les plus récentes (PSUR du 19 avril 2006) confirment la bonne tolérance d'OCTANATE. Aucune alerte de sécurité n'a été donnée.

3.3. Conclusion

Au total, 62 patients ont été traités pendant une période de 6 mois, au travers des quatre études cliniques réalisées chez des patients déjà traités :

- Deux études cliniques (24 patients) ont comparé l'Octanate à deux autres concentrés de F VIII déjà commercialisés : Hémofil M et Haemoctin SDH. Les résultats ont montré que l'Octanate est similaire aux produits comparateurs en termes de pharmacodynamie et de pharmacocinétique. L'efficacité d'Octanate a également été mise en évidence lors de la poursuite du traitement pendant 6 mois. En situation chirurgicale, l'efficacité d'Octanate s'est révélée bonne (19 actes chirurgicaux chez 14 patients au total).
- Deux autres études cliniques ont été réalisées confirmant l'efficacité et la bonne tolérance du produit.

En revanche, le RCP précise que les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'OCTANATE chez les enfants et chez les patients non préalablement traités (PUPs).

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

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

« L'hémophilie est une maladie génétique liée au chromosome X, elle consiste en un dysfonctionnement de l'un des facteurs de coagulation. L'atteinte du gène du facteur VIII correspond à l'hémophilie A ; l'atteinte du gène du facteur IX à l'hémophilie B. Les mutations de ces gènes déterminent soit une absence totale du facteur dans le sang, il s'agit alors d'une hémophilie sévère, soit un déficit partiel, il s'agit alors d'une hémophilie modérée ou mineure. L'expression clinique de la maladie dépend essentiellement de l'importance du déficit en facteurs VIII ou IX. Les femmes sont transmettrices de la maladie, elles peuvent transmettre la mutation à leurs enfants mais elles n'ont habituellement pas de manifestations hémorragiques. Les hémorragies des hémophiles se localisent le plus souvent dans les articulations (hémarthroses) et dans les muscles (hématomes) mais, à l'occasion d'un traumatisme, toutes les localisations sont possibles. Au cours de ces accidents, la perte de sang n'est pas plus rapide mais elle est prolongée et parfois infinie. Le traitement est avant tout substitutif : apporter dans le sang le facteur de coagulation absent et le renouveler jusqu'à l'arrêt du saignement et la cicatrisation des plaies. Les facteurs de coagulation que l'on injecte sont des médicaments, soit purifiés à partir du plasma humain, soit préparés par génie génétique. Les complications les plus graves de ce traitement sont la possibilité de transmission d'agent infectieux et l'apparition d'anticorps dirigés contre le facteur de coagulation perfusé, inhibant son action ». *Auteur : Pr Y. Sultan (janvier 2002)¹.

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 à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

¹ Sultan Y. L'hémophilie A et B. Encyclopédie ORPHANET. Janvier 2002