

AVIS DE LA COMMISSION

07 mai 2003

**OCTANINE 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable**  
**Flacons de 500 UI et de 1000 UI**

**OCTAPHARMA S.A.S**

facteur IX de coagulation humain

Liste I  
Prescription initiale hospitalière de 6 mois

Date de l'AMM : 23 janvier 2003

Motif de la demande : inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

facteur IX de coagulation humain

### 1.2. Indication

Traitements et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

### 1.3. Posologie

La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur IX, de la localisation et de l'intensité de l'accident hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur IX administré s'exprime en unités internationales (UI) calculées avec l'étalon OMS pour le facteur IX. L'activité plasmatique du facteur IX est exprimée soit en pourcentage de l'activité normale du plasma humain, soit en unités internationales (selon l'étalon international pour le facteur IX plasmatique).

Une unité internationale (UI) de facteur IX de coagulation humain correspond à la quantité de facteur IX contenue dans un ml de plasma humain normal. Le calcul de la dose nécessaire repose sur l'observation qu'une UI de facteur IX de coagulation humain par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 1 %. Cette dose est déterminée à l'aide de la formule suivante :

**Nombre d'Unités à administrer = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée en facteur IX (%) (UI/dl) x 0.8**

La dose et la fréquence des injections doivent toujours être adaptées à chaque cas en fonction de l'efficacité clinique. Le facteur IX de coagulation humain doit rarement être injecté plus d'une fois par jour.

L'activité plasmatique du facteur IX doit être maintenue à des taux et pendant une période dépendant des accidents hémorragiques à prendre en charge.

Le tableau ci-dessous peut être utilisé pour déterminer la posologie dans les situations hémorragiques et chirurgicales suivantes :

Intensité de l'hémorragie/ Type d'intervention	Taux plasmatique (%) UI/dl	Fréquence des injections (heures) et durée du traitement (jours)
<b>Hémorragie :</b>		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale.	20 - 40	Répéter l'injection toutes les 24 heures, pendant 1 jour au moins, jusqu'à la cicatrisation ou disparition du symptôme.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome.	30 - 60	Répéter l'injection toutes les 24 heures, pendant 3 à 4 jours ou plus, jusqu'à disparition du hondgeon et des douleurs

		handicap et des douleurs.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital telles qu'hémorragie cérébrale, du cou ou hémorragie abdominale majeure.	60 - 100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque hémorragique.

#### **Chirurgie :**

Mineure dont extraction dentaire	30 - 60	Toutes les 24 heures, pendant 1 jour au moins, jusqu'à cicatrisation.
Majeure	80 – 100 (pré- et post-opératoire)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires de manière à maintenir le taux de facteur IX entre 30 et 60% (UI/dl).

Selon les circonstances des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, en particulier lors de l'injection initiale.

Au cours du traitement, il est recommandé de contrôler le taux de facteur IX afin d'adapter la posologie et la fréquence des injections.

En cas d'intervention chirurgicale majeure, le traitement de substitution nécessite une surveillance particulière avec contrôle de la coagulation (activité plasmatique du facteur IX). La réponse au traitement par le facteur IX de coagulation humain, les taux de récupération *in vivo* et les demi-vies observées peuvent varier selon les individus.

Dans le traitement prophylactique au long cours chez les patients atteints d'hémophilie B sévère, les doses à injecter sont de 20 à 30 UI de facteur IX de coagulation humain par kg de poids corporel 2 fois par semaine.

Jusqu'à présent les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'OCTANINE en perfusion continue lors d'interventions chirurgicales.

Il n'y a pas de données cliniques suffisantes pour recommander l'utilisation d'OCTANINE chez les enfants de moins de 6 ans.

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les enfants de moins de 12 ans ni chez les patients non préalablement traités (patients naïfs). Chez les enfants de 6 à 12 ans, le taux de récupération *in vivo* et la demi-vie doivent être déterminés afin d'ajuster la posologie en fonction des individus.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2002-1

- B : Sang et organes hématopoïétiques
- 02 : Antihémorragiques
- B : Vitamine K et autres hémostatiques
- D : Facteurs de la coagulation sanguine
- 04 : Facteur IX de coagulation

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

- facteur IX de coagulation humain (BETAFACT)
- facteur IX de coagulation humain (MONONINE)
- nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant) (BENEFIX)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

D'autres produits sont utilisés pour les patients ayant développé un inhibiteur contre les F.VIII ou IX au cours du traitement. Ce sont des facteurs du complexe prothrombique activés:

Concentrés prothrombiniques activés ou facteur VII activé:

facteurs de coagulation (FEIBA)  
eptacog alfa activé (NOVOSEVEN)

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Une étude en ouvert non contrôlée sur 6 mois, réalisée chez 21 hémophiles B sévères antérieurement traités, a montré une récupération *in vivo* et une demi-vie dans les normes attendues. La tolérance est jugée bonne et aucune séroconversion n'a été détectée.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'hémophilie B est responsable d'hémorragies qui peuvent être graves et engager le pronostic vital ;

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Il s'agit d'un médicament de première intention ;

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Le niveau de service médical rendu par OCTANINE est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

OCTANINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux produits disponibles.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement substitutif fait appel aux concentrés de facteurs antihémophiliques d'origine plasmatique ou recombinante. Le traitement prophylactique vise à éviter les accidents hémorragiques de la vie courante ou lors d'intervention chirurgicale. Les doses et le rythme des perfusions de concentrés antihémophiliques sont variables en fonction du degré du déficit en facteur hémophilique.

### 4.4. Population cible

La prévalence de hémophilie en France est estimée à 5 000 patients parmi lesquels près de 20% présentent une hémophilie B, soit 1000 patients.

### 4.5. 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 la posologie de l'AMM.