



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 septembre 2008

OCTAFIX 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable, 500 UI par flacon de 5 ml

Boîte de 1 (CIP : 563 414-6)

OCTAFIX 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable, 1000 UI par flacon de 10 ml

Boîte de 1 (CIP : 563 415-2)

Laboratoires OCTAPHARMA FRANCE

Facteur IX de coagulation humain

Liste I

Prescription initiale hospitalière de six mois (les établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang qui y sont traités, inclus)

Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ou des établissements de transfusion sanguine pour les malades qui y sont traités.

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 23 janvier 2003

Extension d'indication : 01 avril 2008 (procédure de reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : examen de la modification du RCP relative à la posologie, supprimant la contre-indication chez l'enfant de moins de 6 ans

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Facteur IX de coagulation humain

1.2. Indication

Traitement 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 humaine correspond à la quantité de facteur IX contenue dans un ml de plasma humain normal. Le calcul de la posologie nécessaire de facteur IX est basé sur le résultat empirique qu'une UI de facteur IX de coagulation humaine par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 1% de la normale. 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 quantité à administrer et la fréquence des administrations doivent toujours être guidées par l'efficacité clinique individuelle. Les médicaments contenant du facteur IX ont rarement besoin d'être administrés plus d'une fois par jour.

Dans le cas des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur IX ne doit pas descendre en dessous du taux d'activité 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 chirurgies :

Degré de l'hémorragie/Type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur FIX nécessaire (%)	Fréquence des doses (heures)/Durée de traitement (jours)
Début d'hémarthrose, saignement musculaire ou buccal	20-40	Renouveler toutes les 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 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à ce que la douleur et le handicap sévère 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.
<i>Chirurgie Mineure</i> Dont extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à ce que la cicatrisation soit obtenue.
<i>Chirurgie 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 du FIX entre 30% et 60% (UI/dl).

Au cours du traitement, une détermination appropriée des taux de facteurs IX 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 du facteur IX plasmatique) est indispensable. Dans 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 des épisodes hémorragiques 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. La posologie doit être ajustée en fonction de chaque réponse individuelle. Dans certains cas, spécialement chez les patients plus jeunes, des intervalles d'administration plus courts ou des posologies plus élevées peuvent être nécessaires.

Dans une étude clinique réalisée sur 25 patients âgés de moins de 6 ans, la dose moyenne administrée par jour d'exposition était similaire dans la prophylaxie et le traitement des hémorragies, soit une dose comprise entre 35 et 40 UI/kg.

Les patients doivent être suivis pour le développement d'inhibiteur anti-facteur IX. Si les taux souhaités d'activité plasmatique du facteur IX ne sont pas obtenus, ou si l'épisode hémorragique n'est pas maîtrisé après administration d'une dose appropriée, une analyse devra être réalisée pour déterminer si un inhibiteur anti-facteur IX est présent. Chez les patients présentant des titres élevés d'inhibiteur, le traitement par le facteur IX 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. voir aussi la rubrique 4.4.

Il n'y a pas de données cliniques suffisantes pour recommander l'utilisation d'OCTAFIX en perfusion continue lors d'interventions chirurgicales. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2008

B02BD04

B : sang et organes hématopoïétiques
B02 : antihémorragiques
B02B : vitamine k et autres hémostatiques
B02BD : facteurs de la coagulation sanguine
B02BD04 : facteur IX de la coagulation

2.2. Médicaments strictement comparables

Autres facteurs IX de coagulation humains :

- MONONINE
- BETAFIX « le produit doit être utilisé avec précaution chez l'enfant de moins de 6 ans, peu exposé aux préparations de facteur IX » (RCP)

Facteur IX de coagulation recombinant :

- BeneFIX (nonacog alfa)
« il n'y a pas de données suffisantes en faveur d'une utilisation de BeneFIX chez les enfants de moins de 6 ans. » (RCP)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Complexe prothrombique humain.

- OCTAPLEX (facteurs VII, IX, X, II de coagulation humains, protéine C humaine, protéine S).

Ce médicament est indiqué dans le traitement des saignements et en prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit congénital de l'un des

facteurs vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible.

Facteur de coagulation VIIa recombinant :

- NovoSeven : Eptacog alfa (activé). Ce médicament est indiqué dans le traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour, notamment, les groupes de patients suivants :
 - Chez les patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5 unités Bethesda (UB)
 - Chez les patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnesticque à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible.

Facteurs de la coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du Facteur VIII.

- FEIBA. Ce médicament est notamment indiqué en cas d'échec par le facteur VIIa, dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophilie B), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé une étude réalisée chez l'enfant (YNE – 203) :

- Méthode :
 - Schéma de l'étude : étude prospective, monocentrique, ouverte, non contrôlée, de sécurité et d'efficacité chez l'enfant
 - Critère de jugement principal : immunogénicité d'OCTAFIX évaluée par la mesure du taux d'inhibiteur (méthode Bethesda Nijmegen)
 - Critères de jugement secondaires :
 - Evaluation de la sécurité virale par le suivi des marqueurs viraux (VIH, HAV, HBV, HCV, parvovirus B19) avant traitement et tous les 3-6 mois en cours de traitement
 - Evaluation de la récupération¹ du facteur IX (la récupération moyenne étant de 1,3%/UI/kg, et la demi-vie moyenne de 29 heures chez l'adulte) mesurée au cours des 3 premiers mois et à la fin du traitement.
 - Evaluation de l'efficacité d'OCTAFIX dans la prévention et/ou le traitement des saignements et en cas d'intervention chirurgicale. La réponse au traitement était cotée comme nulle, modérée, bonne ou excellente, sans définition des stades de cotation. L'évaluation de la réponse était effectuée par l'investigateur ou par les parents et dans ce cas notée sur un carnet de suivi puis reportée sur le cahier d'observation au moment des visites.
 - Patients inclus
 - Enfants de moins de 6 ans
 - Ayant une hémophilie B modérée (FIX :C≤2-5%) à sévère (FIX :C<2%)

¹ « La récupération est communément obtenue par une simple division avec au numérateur, la différence (en U/ml) entre le taux basal de FVIII et celui mesuré 30 à 60 minutes après l'injection, et au dénominateur la dose injectée (en U/kg) ». Développement des inhibiteurs et prise en charge des patients hémophiles traités par facteurs VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante – Afssaps – mai 2006

- Déjà traités ou naïfs
- Traitement :
Pendant les études de récupération, les patients ont reçu une dose unique ≥ 25 UI/kg. Entre les études de récupération, les patients ont reçu les doses prescrites par leur médecin traitant. En cas d'hémorragie majeure ou d'intervention chirurgicale, les patients pouvaient être traités par perfusion.
- Résultats
 - Vingt six patients ont été inclus
 - Taux d'inhibiteur : tous les patients étaient négatifs à l'inclusion ($<0,4$ BU) et le sont restés pendant la durée de l'étude (12 à 24 mois).
 - La récupération a été de $0,83 \% \pm 1,38$ /UI/kg et $0,94 \% \pm 1,30$ /UI/kg (moyenne et écart-type) à la 1^{ère} et la 2^{ème} évaluation.
 - Les patients ont reçu en moyenne 39,66 UI/kg/jour d'exposition, avec une moyenne de 0,81 jours d'exposition/semaine
 - Au total, 1684 injections ont été effectuées pour prévention traitement d'hémorragies, intervention chirurgicale ou mesure de la récupération. Leur efficacité a été cotée comme excellente dans 1631 cas, bonne dans 51 cas et modérée dans 2 cas.

3.2. Effets indésirables

- Trois séroconversions au parvovirus B19 ont été observées au cours de l'étude (14 des 26 patients étaient positifs à l'inclusion)
- Les effets indésirables (rares ou très rares) mentionnés dans le RCP d'OCTAFIX sont les suivants : réactions allergiques avec dans certains cas survenue d'un choc anaphylactique, apparition d'anticorps neutralisants se traduisant par une réponse clinique insuffisante, syndrome néphrotique, fièvre, complications thromboemboliques, thrombocytopenie liée à la présence d'héparine dans la préparation.

3.3. Conclusion

Une étude prospective, monocentrique, ouverte, non contrôlée a testé la sécurité et l'efficacité d'Octafix chez 26 enfants de moins de 6 ans ayant une hémophilie B modérée à sévère. Le critère principal de jugement était l'immunogénicité de la spécialité, évaluée par la mesure du taux d'inhibiteur (méthode Bethesda Nijmegen) : tous les patients étaient négatifs à l'inclusion et le sont restés pendant l'étude (12 à 24 mois). La récupération a été de $0,83 \% \pm 1,38$ /UI/kg (moyenne et écart-type) à la première évaluation effectuée au cours des 3 premiers mois de traitement et de $0,94 \% \pm 1,30$ /UI/kg à la 2^{ème} évaluation effectuée en fin d'étude (12 à 24 mois). Ce taux de récupération a été considéré comme adéquat, bien que légèrement inférieur au taux mesuré chez l'adulte. Au total, 1684 injections ont été effectuées pour prévention, traitement d'hémorragies, intervention chirurgicale ou mesure de la récupération. Leur efficacité a été cotée comme excellente dans 1631 cas, bonne dans 51 cas et modérée dans 2 cas.

Il y a eu 3 cas de séroconversions au parvovirus B19 pendant l'étude, sur 12 patients séronégatifs à l'inclusion.

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
- La spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif et curatif
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- Cette spécialité est un médicament de première intention
- Il existe des alternatives thérapeutiques
- Le service médical rendu par OCTAFIX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

OCTAFIX 100 UI/ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de facteur IX de coagulation humain dont l'utilisation est autorisée chez l'enfant de moins de 6 ans.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique²

« Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Contrôler précocement et/ou prévenir les épisodes hémorragiques et leurs conséquences
- Traiter les complications
- Assurer une éducation thérapeutique pour le patient et/ou sa famille
- Assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille

Traitement par les facteurs de l'hémostase

- Principe
Traiter et prévenir les accidents hémorragiques et leurs complications à court et à long terme
- Modalités thérapeutiques
 - Traitement curatif : il concerne un saignement constaté non contrôlable par les moyens hémostatiques locaux ou ne relevant pas d'un traitement par la desmopressine ou l'acide tranexamique.
 - Traitement préventif : prophylaxie primaire : elle concerne les enfants hémophiles sévères avant l'âge de 2 ans et avant la survenue de la 2e hémarthrose ;
 - prophylaxie secondaire, à long terme ou périodique : cette modalité concerne l'hémophilie et d'autres déficits sévères en facteurs de la coagulation ;
 - prévention des saignements en cas de chirurgie ou d'actes invasifs en fonction de la sévérité du déficit et du risque hémorragique attendu ou estimé. »

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Octafix est un facteur IX de coagulation humain supplémentaire indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans.

² HAS – Guide affections de longue durée – Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soin pour une maladie rare. Janvier 2007

4.4. Population cible

Le nombre de patients ayant une hémophilie B en France était estimé à 1559 en janvier 2008³

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologie de l'AMM et à la nouvelle posologie supprimant la contre-indication chez l'enfant de moins de 6 ans.

³ INVS – réseau FranceCoag – statistiques globales – mise à jour 02/01/2008
<http://www.francecoag.org/>