



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 juin 2009

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

- poudre en flacon (verre) (500 UI/flacon) + 5 ml de solvant en flacon (verre) avec un système de transfert et une aiguille-filtre- boîte de 1. Code CIP : 574 418-8

- poudre en flacon (verre) (1 000 UI/flacon) + 10 ml de solvant en flacon (verre) avec système de transfert et une aiguille-filtre - boîte de 1. Code CIP : 574 419-4

Laboratoires LFB-BIOMEDICAMENTS

Facteur IX de coagulation humain

Liste I – La prescription initiale hospitalière (les établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang qui y sont traités, inclus) de ce médicament est limité à **6 mois** afin d'assurer notamment l'adaptation posologique, la recherche et le suivi des inhibiteurs, ainsi que la recherche des marqueurs d'une éventuelle transmission d'agents infectieux. La dispensation de ce médicament est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ou aux établissements de transfusion sanguine pour les malades qui y sont traités, en application des dispositions de l'article L. 1223-1 du Code de la Santé Publique..

Date de l'AMM (procédure nationale) : 19 mars 2009.

Motif de la demande : inscription Collectivités.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Facteur IX de coagulation humain

« L'activité spécifique¹ de BETAFAC[®] est en moyenne de 110 UI/mg de protéines ».

1.2. Indication

« Le facteur IX de coagulation humain est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) ».

1.3. Posologie

« Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin spécialiste de l'hémophilie. 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 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 normale du facteur IX de 1,08%. 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 0.93.

La dose et la fréquence des injections doivent toujours être adaptées à chaque cas en fonction de l'efficacité. Le facteur IX de coagulation humain nécessite rarement plus d'une injection quotidienne.

L'activité plasmatique du facteur IX doit être maintenue à des taux et pendant une période dépendant des accidents hémorragiques à traiter. Le tableau ci-dessous peut être utilisé pour déterminer la posologie dans les situations hémorragiques et de chirurgicales suivantes :

Intensité de l'hémorragie Type d'intervention chirurgicale	Taux plasmatique de facteur IX à atteindre (%) (UI/dL)	Fréquence des injections (heures) Durée de traitement (jours)
Hémorragies :		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20-40	Répéter toutes les 24 heures, pendant 1 jour au moins, jusqu'à l'arrêt des douleurs ou de l'accident hémorragique.
Hémarthrose étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Répéter l'injection toutes les 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la gêne et des douleurs.
Hémarthrose mettant en jeu le pronostic vital telles que hémorragies cérébrale, du cou, abdominale majeure	60-100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à disparition du risque hémorragique.

¹ L'activité (UI) est déterminée selon la méthode de dosage coagulante en un temps de la Pharmacopée européenne par rapport à l'étalon international de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)..

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

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 tout particulièrement, 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 et notamment les taux de récupération *in vivo* et les demi-vies observées peuvent varier selon les individus.

En prophylaxie à long terme chez les patients atteints d'hémophilie B sévères, des doses de 20 à 40 UI de facteur IX de coagulation humain par kg de poids corporel doivent être administrées tous les 3 à 4 jours. Dans certains cas, spécialement chez les sujets jeunes, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie ou de raccourcir l'intervalle entre deux injections.

L'apparition d'un inhibiteur du facteur IX doit être surveillée. Si les taux de facteurs IX plasmatiques ne peuvent pas être atteints ou si le saignement n'est pas maîtrisé après administration d'une dose appropriée, il faut réaliser des test biologiques pour détecter la présence d'un inhibiteur. En cas d'apparition d'un inhibiteur à un taux inférieur à 10 unités Bethesda (UB), l'augmentation de la dose peut être suffisante pour neutraliser l'inhibiteur. Chez les patients ayant un inhibiteur de titre élevé, le traitement peut être inefficace et d'autres thérapeutiques doivent être envisagées.

Lors des essais cliniques, 11 enfants de moins de 6 ans ont été traités par BETAFAC avec une posologie adaptée à leur poids corporel, identique à celle de l'adulte ».

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

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 spécialités à base de facteur IX de coagulation humain :

- BETAFAC 50 UI/mL (flacons de 250 UI, 500 UI et 1 000 UI)
- Note.
- Le laboratoire indique qu'il cessera la commercialisation des présentations en flacon de 10 mL (500 UI) et de 20 mL (1 000 UI).
 - « BETAFAC doit être utilisé avec précaution chez l'enfant de moins de 6 ans peu exposé aux préparations de facteur IX » (RCP).
 - MONONINE 100 UI/mL (flacons de 500 UI et de 1 000 UI)
 - OCTAFIX 100 UI/ml (flacons de 500 UI et de 1 000 UI)

Spécialités à base de facteur IX de coagulation recombinant :

- BeneFIX (nonacog alfa) (flacons de 5 ml de 250 UI, 500 UI, 1 000 UI et 2 000 UI)
Note. « 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

Spécialités (dci)	Indications	Commentaire
Complexe prothrombique humain (dont facteur IX):		
OCTAPLEX KASKADIL KANOKAD	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.	Situation peu probable en France du fait de la disponibilité des spécialités de facteurs IX dans les établissements assurant le suivi des patients.
Des facteur de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur IX :		
NOVOSEVEN (Eptacog alfa activé ou facteur VIIa recombinant)	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 anamnétique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible.	Le développement d'un inhibiteur du facteur IX chez les patients atteints d'hémophilie est rare.
FEIBA (Facteurs de coagulation II, IX et X, principalement sous forme non activée, facteur VII principalement sous forme activée, facteur VIII (FVIII : Ag)	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.	Le développement d'un inhibiteur du facteur IX chez les patients atteints d'hémophilie est rare.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Aucune donnée clinique nouvelle n'a été déposée.

3.2. Effets indésirables

Le profil de tolérance de BETAFAC 100 UI/ml devrait être similaire à celui du dosage à 50 UI/ml.

Note : dans le cadre de l'octroi de l'AMM, le laboratoire s'est engagé à :

- « Envoyer une lettre aux professionnels de santé afin de les informer de la mise sur le marché de BETAFAC 100 UI/mL et de la période de substitution des différents dosages.
- Etudier avec l'Afssaps les mesures de minimisation visant à éviter tout risque d'erreurs médicamenteuses et d'assurer leur mise en œuvre
- Etudier la tolérance locale et générale de l'administration répétée de BETAFAC 100 UI/mL chez un maximum de 10 patients traités dans le cadre d'une étude post-autorisation de mise sur le marché dont le protocole devra être déposé pour validation à l'Afssaps ».

3.3. Conclusion

BETAFAC 100 UI/ml diffère de BETAFAC 50 UI/ml par le volume de solvant, deux fois moindre, utilisé pour la reconstitution du produit. Le procédé de fabrication, les excipients et la voie d'administration sont inchangés. L'osmolalité de la solution administrée est doublée : de l'ordre de 540-660 mosmol/kg au lieu de 270-330 mosmol/kg.

Il n'est pas attendu de différence de rapport bénéfice/risque entre les deux dosages de BETAFAC.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hémophilie B est une pathologie grave et rare. Elle se traduit par des hémorragies (articulaires, musculaires, des organes internes) spontanées, accidentelles ou liées à une intervention chirurgicale pouvant être à l'origine de complications, à l'origine de handicaps sévères chez les hémophiles sévères². En l'absence de traitement adéquat, le pronostic vital est engagé.

BETAFAC est un traitement substitutif. C'est un médicament de 1^{ère} intention prescrit pour traiter et prévenir les hémorragies chez ces patients. Le rapport efficacité/effets indésirables de BETAFAC est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses (autres spécialités à base de facteur IX de coagulation notamment).

Conclusion : le service médical rendu par BETAFAC 100 UI/mL est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

BETAFAC 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.

² L'hémophilie sévère est définie par un taux plasmatique en facteur IX inférieur à 1%.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

« Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont ³ :

- 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 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 ».

BETAFACT 100 UI/mL (flacon de 500 et 1 000 UI) est un facteur IX de coagulation humain. Il est destiné à la prise en charge des patients hémophiles B adultes, des adolescents et des enfants à partir de 25 kg alors que BETAFACT 50 UI/mL est destiné à celle des nourrissons ou à l'ajustement des posologies.

4.4. Population cible

La population cible de BETAFACT 100 UI/mL est définie par les patients ayant une hémophilie B. Selon les données de la cohorte du réseau France Coag, le nombre de patients était estimé à 780 en janvier 2008⁴.

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 les indications et posologie de l'AMM.

La Commission souhaite être tenue informée des résultats de l'étude de tolérance locale et générale de l'administration répétée de BETAFACT 100 UI/mL demandée par l'Afssaps, dès que les résultats de l'analyse finale seront disponibles.

³ 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 INVS – réseau FranceCoag – statistiques globales – mise à jour le 2 janvier 2008 <http://www.francecoag.org/>