

Avis de la commission

11 février 2004

WILSTART, poudres et solvants pour solution injectable

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Facteur Willebrand humain + Facteur VIII de coagulation humain

Liste I
Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 24 novembre 2003

Motif de la demande : inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Association de Facteur Willebrand humain et de facteur VIII de coagulation humain.

1.2. Originalité

WILSTART est l'association de facteur Willebrand humain et de facteur VIII humain d'origine plasmatique. Par rapport aux autres associations possibles de facteurs VIII + facteur de Willebrand (FACTANE + FACTEUR WILLEBRAND LFB ou INNOBRANDUO)*, il se distingue par des modifications apportées au facteur de Willebrand :

- l'ajout dans le processus de fabrication de deux étapes supplémentaires destinées à garantir la sécurité biologique : nanofiltration à 35 nanomètres et chauffage à sec
- le doublement de la concentration du produit destiné à diminuer les volumes injectés

Ce produit est destiné à se substituer totalement à INNOBRANDUO.

1.3. Indication

WILSTART est spécifiquement indiqué dans la phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand quand le traitement par la desmopressine (dDAVP) est inefficace ou contre-indiqué.

WILSTART ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A.

1.4. Posologie

Une UI/kg de facteur Willebrand et une UI/kg de facteur VIII augmentent immédiatement le taux plasmatique d'environ 2% (UI/dl) de VWF:RCo et de FVIII:C.

L'hémostase est généralement assurée lorsque le FVIII:C atteint un taux de l'ordre de 40% (UI/dl) et le VWF:RCo celui de 60% (UI/dl).

Le traitement à domicile peut être initié en accord avec le praticien.

Posologie

Les doses à administrer sont en général de 40 à 60 UI/kg de facteur Willebrand et de 20 à 40 UI/kg de facteur VIII et doivent être adaptées selon l'état clinique et le suivi biologique du patient.

Le traitement sera poursuivi, si nécessaire, par du facteur Willebrand seul.

Mode et voie d'administration

* Note : INNOBRANDUO s'est substitué à INNOBRAND (AMM obtenue en 1994) en 2002. Le produit se distingue de INNOBRAND par un changement de conditionnement, les deux principes actifs se trouvant dans des flacons distincts et non plus mélangés. Ces modifications n'ont pas été portées à la connaissance de la Commission de la Transparence. INNOBRANDUO est resté inscrit au remboursement sous le nom d'INNOBRAND.

WILSTART se présente sous forme de deux poudres dans deux flacons contenant respectivement du facteur Willebrand et du facteur VIII, à reconstituer chacune extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables selon les modalités décrites dans le paragraphe « Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination ».

WILSTART doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser 4 ml/minute.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

B : sang et organes hématopoïétiques
B02 : antihémorragiques
B02B : vitamine K et autres hémostatiques
B02BD : facteur de la coagulation sanguine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

association du facteur de Willebrand humain avec le facteur VIII humain :

- Voie parentérale : INNOBRANDUO solution injectable

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

desmopressine acétate trihydraté :

- Voie parentérale : MINIRIN 4 µg/ml solution injectable
- Voie nasale : OCTIM 150 µg/dose solution nasale

facteur Willebrand humain :

- FACTEUR WILLEBRAND LFB 1 000 UI/20 ml pdre et solv inj IV

facteur VIII humain :

- FACTANE 100 UI/ml pdre et solv inj IV

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Aucune étude clinique n'a été versée au dossier permettant d'évaluer l'intérêt spécifique de WILSTART (association de facteur Willebrand humain et de facteur VIII humain d'origine plasmatique).

Les études cliniques déposées ont évalué l'efficacité et la tolérance de WILFACTIN, facteur de Willebrand humain constituant un des deux principes actifs de WILSTART, indiqué dans la prévention et le traitement des hémorragies chez les patients atteints de la maladie de Willebrand, non répondeurs à la desmopressine.

Il s'agit de 2 études ouvertes et multicentriques, l'une européenne, l'autre française.

3.1.1 Etude européenne :

Cette étude de phase II-III a inclus 24 patients dont 20 ont été analysés.

Trois situations cliniques ont été évaluées :

- Le traitement des épisodes hémorragiques à l'hôpital
- La prophylaxie des hémorragies en chirurgie et lors d'actes invasifs
- La prophylaxie à long terme

Critère de jugement :

- Evaluation à 6 et 24 heures par l'investigateur après le premier traitement de l'épisode hémorragique ou après la procédure chirurgicale ou l'acte invasif.
- L'efficacité du traitement des épisodes hémorragiques et de la prophylaxie des actes invasifs et chirurgicaux a été évaluée selon une échelle de cotation qualitative suivante : efficacité excellente, bonne, modérée ou non efficace.
- L'efficacité des injections prophylactiques à long terme a été évaluée sur la comptabilisation du nombre d'épisodes hémorragiques survenus.

Résultats :

- Dans les épisodes hémorragiques, 3 patients atteints du type 3 ont été traités pour 6 hémorragies des muqueuses. L'efficacité du traitement a été considérée comme bonne ou excellente dans 5 cas et modérée dans 1 cas.
- Dans la prophylaxie chirurgicale, 18 patients ont subi 22 procédures chirurgicales et invasives. Sur 21 procédures analysées, l'efficacité du traitement a été jugée excellente dans 15 cas et bonne dans 6 cas.
- Une prophylaxie à long terme a été administrée chez 2 enfants (total de 131 injections). Deux épisodes d'épistaxis ont été rapportés chez le même enfant, 33h et 25h après une injection. Aucun cas d'hémarthrose n'a été noté.

3.1.2 Etude française :

Cette étude de phase III a inclus 33 patients dont 29 ont été analysés. Seuls les résultats intermédiaires de cette étude sont disponibles. Quatre situations cliniques ont été évaluées :

- Le traitement des épisodes hémorragiques mineurs (à domicile) et sévères (à l'hôpital)
- La prophylaxie des hémorragies en chirurgie et lors d'actes invasifs
- La prophylaxie à long terme
- La prophylaxie à court terme

Critères de jugement :

- Dans le traitement des épisodes hémorragiques mineurs, l'évaluation a été effectuée par le patient 6 et 24 heures après premier traitement.
- Pour les épisodes hémorragiques sévères et pour les procédures chirurgicales et invasives, l'évaluation a été effectuée par l'investigateur et le chirurgien, avec une échelle de cotation qualitative identique à celle utilisée dans l'étude européenne.

- L'efficacité des injections prophylactiques à court et long terme a été évaluée sur la comptabilisation du nombre d'épisodes hémorragiques.

Résultats :

- Dans les épisodes hémorragiques mineurs, 12 patients ont été traités pour 56 épisodes. L'efficacité a été jugée bonne ou excellente dans 87% des cas à 6 h et 94.5% des cas à 24 h après injection.
- Dans les épisodes hémorragiques sévères, 5 patients ont été traités pour 7 épisodes. Les données d'un des épisodes hémorragiques n'ont pas été analysées. L'efficacité a été jugée excellente dans 2 cas, bonne dans 3 cas et modérée dans 1 cas.
- Dans la prophylaxie chirurgicale, 31 procédures chirurgicales programmées à risque hémorragique sévère et 15 procédures invasives à risque hémorragique mineur ont été pratiquées chez 24 patients. Aucune hémorragie n'a été observée chez les patients ayant subi des procédures invasives. Dans les interventions chirurgicales, l'efficacité a été jugée excellente dans 27 cas et bonne dans 4 cas.
- Pour la prophylaxie à court terme, 40 injections ont été faites chez 5 patients ayant une activité sportive ou un état pathologique : aucun épisode hémorragique n'a été observé.
- Pour la prophylaxie à long terme, 138 injections ont été faites chez 3 patients (2 enfants et 1 adulte) ayant une maladie de Willebrand de type 3. Trois épisodes hémorragiques ont été signalés par l'adulte et 2 hémorragies après un traumatisme chez l'enfant.

3.2. Effets indésirables

Dans les 2 études, la tolérance clinique a été jugée excellente. Seuls 3 effets indésirables (prurit, inflammation de la veine perfusée) temporairement liés à l'administration du traitement ont été rapportés chez 2 patients dans l'étude française. Aucun effet jugé lié au traitement n'a été rapporté dans l'étude européenne.

Un suivi comprenant le dépistage d'anticorps inhibiteurs et de séroconversion virale (VIH, VHA, VHB, VHC, parvovirus B19) a été effectué sur une durée variable en fonction des patients. Aucun anticorps inhibiteur du facteur Willebrand n'a été dépisté chez les patients suivis. De même, il n'y a pas eu de séroconversion virale pour le VIH et le VHC. Des séroconversions observées pour le VHB et le VHA ont été attribuées à des vaccinations.

3.3. Conclusion

Les deux études fournies (rapport intermédiaire dans le cas de l'étude française) concernent WILFACTIN et ont montré l'efficacité et la bonne tolérance de cette spécialité.

Il n'existe cependant pas d'étude comparative.

Il n'existe pas d'étude évaluant l'efficacité et la tolérance de WILSTART.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections relevant de la maladie de Willebrand engagent le pronostic vital ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Il s'agit d'un traitement de substitution ;
Il s'agit d'un traitement dans les formes où la desmopressine est contre-indiquée ou inefficace ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;
Au regard du principe de précaution appliqué aux produits d'extraction plasmatique, l'intérêt de santé publique apporté par WILSTART est moyen, dans la mesure où le processus de fabrication permet une avancée dans le domaine de la sécurité, sans pour autant garantir une sécurité totale ;

Le niveau de service médical rendu par WILSTART est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité WILSTART a été, comme WILFACTIN, développée pour répondre aux recommandations concernant la qualité des produits d'extraction plasmatique par rapport aux risques de transmission d'agents infectieux (rapport de l'Afssaps intitulé « Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés »). Ces recommandations concernent des risques potentiels, et entrent dans le cadre d'une mesure de précaution et non de la réduction d'un risque mesuré. WILSTART apporte donc des garanties supplémentaires en terme de sécurité biologique mais ne démontre pas de bénéfice clinique pour les patients par rapport à l'association de FACTANE et du FACTEUR WILLEBRAND LFB.

WILSTART ne présente donc pas d'ASMR (ASMR V) par rapport à l'association FACTANE + FACTEUR WILLEBRAND LFB.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La maladie de Willebrand comporte plusieurs formes :

- Le type 1 (formes quantitatives modérées)
- Le type 2 (formes à variants moléculaires, distribuées en sous-types 2A, 2B, 2M et 2N)
- Le type 3 (formes quantitatives sévères)

L'efficacité et l'existence de contre-indication à la desmopressine varient selon les formes de la maladie. Selon les données disponibles, la desmopressine est jugée inefficace sur le type 3. Elle est efficace dans environ 90% des cas sur le type 1. Dans le type 2, la desmopressine est contre-indiquée pour le sous-type 2B et présente une efficacité faible pour le type 2A et variable pour les types 2M et 2N.

Le traitement par WILSTART s'inscrit dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de la maladie de Willebrand, chez qui la desmopressine est inefficace ou contre indiquée, c'est à dire principalement en cas de maladie de

Willebrand de type 2 et 3 et chez certains patients atteints de la maladie de Willebrand de type 1.

Lors du diagnostic, un test à la desmopressine est réalisé chez chaque patient pour déterminer si le sujet est répondeur ou non. Chez les patients où la desmopressine est inefficace ou contre indiquée (principalement les patients atteints de la maladie de Willebrand de type 2 et 3 et certains patients atteints de la maladie de Willebrand de type 1), WILSTART pourra être utilisé à l'initiation du traitement de substitution par facteur de Willebrand dans le cas où le taux de facteur VIII plasmatique est jugé insuffisant (essai français : taux initial de Facteur VIII : C inférieur à 20 UI/dl).

En l'absence de réponse clinique après plusieurs injections ou si le taux de vWF n'atteint pas le niveau prévu, il est nécessaire de rechercher la présence d'anticorps inhibiteurs.

4.4. Population cible

La prévalence des formes symptomatiques de la maladie de Willebrand en France peut être estimée entre 43 cas (Rousseau M, étude DGS 1998) et 113 cas (Sadler JE et coll, Thromb Haemost 2000) par million d'habitants. En extrapolant à la population française, 2500 à 7000 patients présenteraient une forme symptomatique de la maladie de Willebrand (INED 2003).

La maladie de Willebrand comporte plusieurs formes distribuées avec les fréquences suivantes :

- Le type 1 : 70% à 80% des malades
- Le type 2 : environ 20% des malades, distribués en sous-types de la manière suivante : 2A : 30%, 2B : 28%, 2M : 8% et 2N : 34%
- le type 3 : 1% à 3% des malades

En prenant en compte la fréquence des différentes formes de la maladie de Willebrand et le fait que l'efficacité et l'existence de contre-indication à la desmopressine varient selon les formes de la maladie (cf 4.3), les hypothèses suivantes sont faites :

- La desmopressine est inefficace dans 10% des cas chez les patients du type 1, et dans les 2/3 des cas chez les types 2A, 2M et 2N
- Elle est contre-indiquée ou inefficace chez 100% des patients du type 2B et du type 3

L'application de ces fréquences aux effectifs des populations correspondantes conduit à une estimation d'environ 600 à 1600 patients présentant une contre indication ou une inefficacité à la desmopressine.

La population cible de WILSTART peut être estimée en France entre 600 et 1600 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.