HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
28 mai 2014

Le projet d'avis de la Commission de la transparence adopté le 2 avril 2014 a fait l'objet d'une audition le 28 mai 2014

VONCENTO 250 UI / 600 UI, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion (solvant 5 mL)

Boîte de 1 flacon (verre) de poudre + 1 flacon (verre) 5 mL de solvant (CIP : 34009 585 637 8 2)

VONCENTO 500 UI / 1 200 UI, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion (solvant 5 mL)

Boîte de 1 flacon (verre) de poudre + 1 flacon (verre) 5 mL de solvant (CIP : 34009 585 638 4 3)

VONCENTO 1 000 UI / 2 400 UI, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion (solvant 10 mL)

Boîte de 1 flacon (verre) de poudre + 1 flacon (verre) 10 mL de solvant (CIP : 34009 585 639 0 4)

Laboratoire CSL BEHRING SA

DCI	facteur VIII de coagulation humain (FVIII) + facteur von Willebrand (FVW)
Code ATC (2012)	B02BD06 (facteur von Willebrand et facteur VIII de coagulation humain en association)
Motif de l'examen	**Inscription**
Liste concernée	**Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indications concernées	**« Maladie de von Willebrand (MVW) : traitement des épisodes hémorragiques ou prévention et traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.** **Hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) : prophylaxie et traitement des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A. »**

SMR	**Le SMR de VONCENTO est :** - **important dans l'indication : « Maladie de von Willebrand (MVW) : traitement des épisodes hémorragiques ou prévention et traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué. »** - **insuffisant dans l'indication « Hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) : prophylaxie et traitement des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A.**
ASMR	**VONCENTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge actuelle de la maladie de von Willebrand.** **Hémophilie A : sans objet.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**Maladie de von Willebrand : traitement de substitution de 2ème intention, lorsque la desmopressine est inefficace ou contre-indiquée.** **Hémophilie A : pas de place établie dans la stratégie thérapeutique.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 12 août 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de six mois (les établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang aux malades qui y sont traités, inclus). La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ou aux établissements de transfusion sanguine pour les malades qui y sont traités.

Classification ATC	2013	
	B	Sang et organes hématopoïétiques
	B02	Antihémorragiques
	B02B	Vitamine K et autres hémostatiques
	B02BD	Facteur de coagulation sanguine
	B02BD06	facteur von Willebrand, facteur VIII en association

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription aux Collectivités de la spécialité VONCENTO, un complexe associant facteur VIII de coagulation d'origine humaine (FVIII) et facteur von Willebrand (FVW), avec un ratio FVIII/FVW de 1 : 2,4. VONCENTO est commercialisé en Australie sous le nom de marque BIOSTATE SP[1].

En Europe, CSL Behring commercialise, depuis plus de 25 ans, la spécialité HAEMATE P qui diffère de VONCENTO et de BIOSTATE SP par le procédé de sécurisation biologique :

- pasteurisation pour HAEMATE P,
- traitement par solvant-détergent, chauffage à sec et filtration en profondeur pour BIOSTATE SP et VONCENTO.

HAEMATE P est mis à la disposition des patients en France dans le cadre d'ATU nominatives.

[1] Une première AMM a été octroyé par l'Australie en 2000 à la spécialité BIOSTATE RP. Le procédé de fabrication a été par la suite modifié avec l'ajout d'une étape supplémentaire de filtration pour réduire le risque de transmission des prions, ce qui a conduit à l'octroi d'une nouvelle AMM sous le nom de marque BIOSTATE SP en 2009.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Maladie de von Willebrand (MVW) : traitement des épisodes hémorragiques ou prévention et traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.

Hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) : prophylaxie et traitement des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A. »

04 POSOLOGIE

« **Maladie de von Willebrand**
Il est important de calculer la dose en fonction du nombre d'UI de FVW: RCo spécifié. De façon générale, 1 UI/kg de FVW:RCo fait augmenter le taux plasmatique de FVW:RCo de 0,02 UI/ml (2 %). Il convient d'obtenir des concentrations de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60 %) et de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40 %). Généralement, les posologies recommandées pour obtenir une hémostase satisfaisante sont de 40 à 80 UI/kg de facteur von Willebrand (FVW:RCo) correspondant à 20 - 40 UI de FVIII:C/kg.
Il peut être nécessaire d'instaurer une dose initiale de 80 UI/kg de facteur von Willebrand (FVW:RCo), notamment chez les patients souffrant d'une maladie de von Willebrand de type 3, pour laquelle le maintien de concentrations optimales nécessite l'administration de doses plus fortes que dans les autres types de maladie de von Willebrand.

Prévention des hémorragies en cas d'intervention chirurgicale
Pour la prévention des hémorragies pendant ou après une intervention chirurgicale, l'injection doit commencer 1 à 2 heures avant l'intervention. Une dose appropriée doit être ré-administrée toutes les 12 à 24 heures. La dose et la durée du traitement dépendent de l'état clinique du patient, du type et de la sévérité de l'hémorragie et à la fois des concentrations de FVW:RCo et de FVIII:C.

Comme pour tout produit contenant du facteur von Willebrand associé à du facteur VIII, un traitement prolongé peut provoquer une augmentation excessive du FVIII:C.
Par conséquent, après 24 à 48 heures de traitement, une diminution des doses administrées et/ou une augmentation des intervalles posologiques ou l'utilisation d'un facteur von Willebrand contenant un faible taux de facteur VIII, devront être envisagées afin d'éviter une augmentation excessive des taux de FVIII : C.

Hémophilie A
Il est important de calculer la dose en fonction du nombre d'UI de FVIII:C spécifié. La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'ampleur de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient.

Traitement à la demande
Le calcul de la dose de facteur VIII nécessaire est basé sur des données empiriques montrant que l'administration d'1 UI de facteur VIII par kg de poids augmente l'activité plasmatique du facteur VIII d'environ 2 % par rapport à l'activité normale (récupération in vivo 2 UI/dl). Le calcul de la dose à administrer repose sur la formule suivante : Unités nécessaires = poids [kg] x augmentation souhaitée du facteur VIII [% ou UI/dl] x 0,5. La quantité administrée et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à l'efficacité clinique au cas par cas.

En cas de survenue de l'un des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas être inférieure à l'activité plasmatique indiquée (en % de la normale ou en UI/dl) pour la durée de traitement correspondante. Le tableau suivant peut notamment être utilisé à titre indicatif pour établir la posologie lors d'épisodes hémorragiques et en chirurgie :

Degré d'hémorragie / Type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII nécessaire (% ou UI/dl)	Fréquence d'administration (heures) / Durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Début d'hémarthrose, saignement musculaire ou buccal	20 - 40	Renouveler la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique (indiqué par la disparition de la douleur) ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie ou hématome musculaire	30 - 60	Renouveler la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus, jusqu'à la résolution de la douleur ou de l'invalidité aiguë.
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	60 - 100	Renouveler la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
Chirurgie		
Mineure y compris extraction dentaire	30 - 60	Renouveler la perfusion toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
Majeure	80 - 100 (pré- et postopératoire)	Renouveler la perfusion toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité du facteur VIII de 30 à 60 % (UI/dl).

Au cours du traitement, il est conseillé de surveiller le taux de facteur VIII pour adapter la dose à administrer et la fréquence des perfusions. En cas d'interventions chirurgicales majeures notamment, il est indispensable d'effectuer régulièrement un bilan de coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) afin d'assurer une surveillance précise du traitement de substitution. La réponse au facteur VIII peut être différente d'un patient à l'autre compte-tenu des variabilités interindividuelles observées pour ce facteur en termes de récupération in vivo et demi-vie.

Prophylaxie

Pour une prophylaxie à long terme chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, la dose habituelle est de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel, tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, en particulier chez les jeunes patients, il peut être nécessaire de raccourcir les intervalles d'administration de la dose ou d'administrer des doses plus élevées.

Patients non préalablement traités : la sécurité et l'efficacité de VONCENTO chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies.

Situations particulières

- Population pédiatrique : la posologie dans la maladie de von Willebrand et l'hémophilie A chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans est basée sur le poids corporel et est par conséquent, généralement calculée selon les recommandations qui existent chez les adultes. La fréquence d'administration doit toujours être adaptée à l'efficacité clinique au cas par cas. La sécurité de VONCENTO chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.
- Personnes âgées : il n'est pas nécessaire d'adapter la dose. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Maladie de von Willebrand
La sévérité des signes hémorragiques de la maladie de von Willebrand dépend du type de la maladie. Le type 1 (formes quantitatives modérées) et le type 2 (formes à variants moléculaires distribuées en sous-types 2A, 2B, 2M et 2N) sont caractérisés par des hémorragies spontanées ou provoquées par un traumatisme de la peau (saignement prolongé après coupure, ecchymoses) ou des muqueuses (épistaxis, gingivite, ménorragie et hémorragies de la délivrance, hémorragies digestives). Le type 3 définit les formes dites quantitatives sévères.

L'administration de concentré de facteur von Willebrand (FVW) est proposée lorsque la desmopressine ne peut être utilisée. Le choix entre l'administration d'un concentré de FVW pur et un concentré associant facteur von Willebrand et facteur VIII repose sur le contexte clinique et sur le degré d'urgence de la normalisation de l'hémostase. L'hémostase est généralement assurée lorsque le facteur VIII coagulant (FVIII:C) atteint un taux de 0,4 UI/ml (40 %). L'injection de FVW seul induit une remontée progressive du taux de FVIII:C qui n'atteint son maximum que dans un délai de 6 à 12 heures. L'injection de FVW seul ne permet donc pas de corriger immédiatement le taux de FVIII:C. Lorsqu'une correction rapide de l'hémostase est nécessaire, il est donc nécessaire de co-administrer un facteur VIII associé au FVW, afin de parvenir rapidement à un taux de FVIII:C suffisant pour assurer l'hémostase. Pour le traitement et la prévention des saignements associés aux interventions chirurgicales chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque la desmopressine est inefficace ou ne peut être administré, on peut utiliser soit WILSTART (qui associe FVIII et FVW), soit WILFACTIN (à base de FVW et contenant du FVIII en quantité pharmacologiquement inactive) associé à un concentré de FVIII.

Hémophilie A
L'hémophilie A est une maladie de transmission héréditaire selon un mode récessif, liée au sexe, due à un déficit en facteur VIII. Elle survient essentiellement chez les garçons et est transmise par les femmes dites conductrices à leur descendance.
Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des hémorragies survenant au niveau des articulations et des muscles. Leur gravité et leur fréquence dépendent de l'importance du déficit.
La sévérité clinique de l'hémophilie A dépend du taux plasmatique du facteur VIII :
- les formes sévères (<1 UI/dL) sont caractérisées par des hémorragies spontanées fréquentes ou des saignements anormaux à la suite de blessures mineures, d'une chirurgie ou d'une extraction dentaire ; elles apparaissent en général dans les deux premières années de vie.
- les formes modérées (1-5 UI/dL) sont caractérisées par des saignements anormaux à la suite de blessures mineures, d'une chirurgie ou d'une extraction dentaire, les hémorragies spontanées restant rares ;
- les formes mineures (5-40 UI/dL) sont caractérisées par des saignements anormaux à la suite de blessures mineures, d'une chirurgie ou d'une extraction dentaire, mais sans d'hémorragies spontanées.
Selon les données du réseau FranceCoag de 2013, parmi les 5 007 patients hémophiles A suivis en France, 35% avaient une forme sévère, 15% une forme modérée et 50% une forme mineure.
Les saignements les plus fréquents sont intra-articulaires (hémarthroses sont pathognomoniques de l'hémophilie A) et les hématomes musculaires. Les hémorragies intracrâniennes ou digestives, et les hématomes compressifs du cou ou intrapéritonéaux nécessitent un traitement en urgence. Les hématomes musculaires peuvent se compliquer de compression nerveuse ; il existe aussi un risque de constitution de "pseudo-tumeur" en cas de chronicité, avec érosion des structures osseuses sous-jacentes. La survenue répétée d'hémarthroses, au sein d'une même articulation, peut conduire à une arthropathie hémophilique (lésions cartilagineuses et osseuses, destructrices et irréversibles), source d'un handicap important. L'évolution historique de l'hémophilie sévère non traitée est mortelle dans l'enfance ou l'adolescence.

La prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A doit être globale. Son objectif est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme, notamment l'apparition de l'arthropathie hémophilique, complication nécessitant un

traitement orthopédique ou chirurgical. Pour le traitement des saignements, la prévention des saignements associés aux interventions chirurgicales et la prévention à long terme des saignements, on peut utiliser une des spécialités à base de FVIII recombinant ou d'origine plasmatique. L'administration concomitante de FVW chez ces patients est exceptionnelle.

Depuis la forte réduction du risque infectieux induit par le traitement substitutif par FVIII, la complication majeure de ce dernier est l'apparition d'anticorps (inhibiteurs) inhibant son action. L'incidence de découverte des inhibiteurs chez les patients ayant une hémophilie A était de 11,3 % en France entre 1994 et 2005, et de 26 % lorsque l'hémophilie A était sévère[2]. L'utilisation de concentrés de facteur de coagulation VII activé ou de complexe prothrombique activé (agents by-passant) peut être une alternative au facteur VIII chez les sujets ayant développé des inhibiteurs en cas d'épisode hémorragique. En cas d'hémophilie A sévère, l'administration de concentrés de facteur VIII à fortes doses peut permettre d'éradiquer les inhibiteurs. Ce traitement « d'induction de tolérance immune » est réalisé en général avec le facteur VIII à l'origine de la survenue des inhibiteurs. Plusieurs facteurs de risque de survenue d'inhibiteurs ont été identifiés. Certains sont liés au patient : le risque est accru en cas d'hémophilie A sévère, en présence de certains types d'anomalie génétique, selon l'ethnie, et en cas d'antécédent familial d'inhibiteur.
D'autres sont liés aux modalités d'administration du facteur VIII (âge précoce lors du premier traitement, intensité du traitement, mode de production).
Les facteurs VIII recombinants et plasmatiques pourraient également avoir une immunogénicité différente (ce dernier point est controversé[3]).

[2] Doncarli A, Demiguel V, Ghez M, Doussin A et al. Premier état des lieux du suivi de la population hémophile en France (cohorte Francecoag), 1994-2005. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2006;39
[3] Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. Rapport AFSSAPS. 2006.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les médicaments de comparaisons de VONCENTO sont les médicaments associant FVIII + FVW ou les associations de concentré de FVIII et de concentré de FVW.

Spécialités indiquées dans l'hémophilie A

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
FACTANE (FVIII) LFB	Non	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. **Traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune.** **FACTANE ne contient pas de facteur von Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de von Willebrand.**	(avis initial : ND) 28 mars 2007 (extension d'indication)	Important	Moyen thérapeutique utile pour l'ITI des patients ayant développé des inhibiteurs après traitement par FACTANE.	Oui
OCTANATE (FVIII) OCTAPHARMA	Non	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 von Willebrand en quantité pharmacologiquement active et par conséquent n'est pas indiquée dans la maladie de von Willebrand.	4 octobre 2006	Important	ASMR V par rapport aux autres concentrés de FVIII	Oui
ADVATE (octocog alfa**) BAXTER	non	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ADVATE ne contient pas de facteur von Willebrand en quantité pharmacologiquement active, par conséquent il n'est pas	16 juin 2004	Important	ASMR V par rapport aux autres FVIII recombinants	Oui

		indiqué dans la maladie de von Willebrand.				
HELIXATE NexGen (octocog alfa) CSL BEHRING	Non	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de von Willebrand.	8 novembre 2000	Important		Oui
KOGENATE (octocog alfa) BAYER	Non	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de von Willebrand	(avis initial : 25 octobre 2000 pour KOGENATE) 16 juin 2004	Important	ASMR V par rapport aux autres FVIII recombinants	Oui
REFACTO (moroctocog alfa**) WYETH (PFIZER)	Non	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). REFACTO ne contient pas de facteur von Willebrand, et n'est donc pas indiqué chez les sujets atteints de la maladie de von Willebrand.	(avis initial : 7 juillet 1999) 18 juin 2003	Important	ND	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

** : FVIII recombinant

Spécialités à base de facteur von Willebrand (FVW) indiquées dans la Maladie de von Willebrand :

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
WILSTART **(FVW + FVIII)** LFB	**Oui**	WILSTART est spécifiquement indiqué dans la phase initiale du traitement de la maladie de von 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.**	11 février 2004	important	ASMR V par rapport à l'association FACTANE + FVW LFB	oui
WILFACTIN (FVW) LFB	Non	WILFACTIN est indiqué dans le traitement et la prévention des hémorragies, et en situation chirurgicale dans la maladie de von Willebrand quand le traitement seul par la desmopressine (DDAVP) est inefficace ou contre-indiqué. WILFACTIN ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A.	14 janvier 2004	important	ASMR V par rapport au FACTEUR WILLEBRAND LFB	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

◗ **Conclusion : Les comparateurs cités sont pertinents sachant que seul WILSTART associe, comme VONCENTO, FVIII et FVW**.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Allemagne	Evaluation en cours	Hémophilie A (traitement et prophylaxie) et Maladie de von Willebrand (traitement et prévention des saignements d'origine chirurgicale)
Angleterre	Evaluation en cours	
Portugal	Evaluation en cours	
Australie	Oui (2008)	
Nouvelle Zélande	Oui (2008)	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation clinique de VONCENTO repose essentiellement sur deux études cliniques, l'une dans la maladie de von Willebrand et l'autre dans l'hémophilie A. Dans ces deux études, une analyse des paramètres pharmacocinétiques a été faite pour établir la bioéquivalence de VONCENTO par rapport à VONCENTO SP. Ces études ont été faites avec BIOSTATE SP (dénommé VONCENTO SP).

8.1.1 Hémophilie A

Dans l'hémophilie A, l'efficacité et les effets indésirables de VONCENTO SP ont été évalués au cours d'une étude de phase II non comparative (étude pivot N° CSLCT-BIO 07-47), réalisée entre mars 2009 et mars 2011 dans 14 centres (7 en Pologne, 3 en Bulgarie, 3 en Russie et 1 en République de Macédoine). Les patients ayant eu ou ayant des anticorps dirigés contre le FVIII (inhibiteurs anti-FVIII ≥ 0,6 unités Bethesda) ne pouvaient pas être inclus.

Résultats :
Les résultats de l'étude n'ont pas été publiés. Sur les 81 patients hémophiles A sévères (avec un taux plasmatique en FVIII ≤ 1%), dont 3 adolescents, inclus, 77 ont terminé l'étude. Vingt patients ont subi 37 interventions chirurgicales. La durée du suivi a été de 6 mois. La dose médiane par injection de VONCENTO SP a été de 26,6 UI/kg (intervalle: 14 à 40 UI/kg).

L'efficacité hémostatique a été jugée par l'investigateur pour chaque épisode hémorragique. Elle a été évaluée chez 77 patients, en prophylaxie, en traitement à la demande ou en prévention avant une chirurgie. Elle a été rapportée pour 656 des 667 épisodes hémorragiques survenus chez les patients inclus. Elle a été évaluée comme « excellente » ou « bonne » par l'investigateur dans 96,4 % des épisodes hémorragiques. En prévention des hémorragies en chirurgie, l'efficacité hémostatique a été jugée « excellente » ou « bonne » dans toutes les situations où elle a été rapportée (pour 20 interventions sur les 37), en post-opératoire comme lors de la décharge. Il n'a pas été observé de différence en termes d'efficacité entre les 3 patients adolescents et les patients adultes.

8.1.2 Maladie de von Willebrand

Dans la maladie de von Willebrand, l'efficacité et les effets indésirables de VONCENTO SP ont été évalués au cours d'une étude de phase II (étude pivot N°CSLCT-BIO-08-54), non comparative. Cette étude a été réalisée en Europe de l'Est (5 centres) et au Brésil (un centre) entre juin 2009 et mars 2011. L'étude a inclus 22 patients ayant une forme sévère de la maladie, avec un ratio VWF:RCo <15% à l'inclusion (plus de 5 jours après un éventuel traitement) ou ayant eu un ratio VWF:RCo <10%. Quatre patients, dont 2 adolescents, ont subi une intervention chirurgicale mineure au cours de l'étude : 3 cas d'extraction dentaire et une biopsie du col utérin. Les patients ayant, ou soupçonnés d'avoir, des inhibiteurs de FVIII ou de VWF ne pouvaient être inclus. Le traitement par acétate de desmopressine n'était pas disponible, ou était inefficace ou contre-indiquée chez ces patients. L'efficacité hémostatique, mesurée sur une échelle à 4 degrés (allant de « excellent » à « absence d'effet »), a été évaluée tous les trois mois. Le nombre de transfusions sanguines ayant été nécessaires et la perte de sang au cours l'intervention chirurgicale ont aussi été mesurés. Toutes les analyses ont un caractère exploratoire, aucun ajustement pour palier à la multiplicité des analyses n'a été mis en œuvre notamment.

Résultats :
Les résultats de l'étude n'ont pas été publiés. Vingt-et-un (N=21) patients ont reçu VONCENTO sur une période de 12 mois. L'âge moyen des patients a été de 33,6 années. Un seul patient a été traité dans le cadre d'un traitement prophylactique. Cinq patients (22,7%) avaient la maladie de von Willebrand de type 1, 4 patients (18,2%) avaient celle de type 2A, 13 patients (59,1%) de type 3. La durée moyenne depuis le diagnostic de la maladie de von Willebrand était de 22,9 ans. Le nombre moyen d'événements hémorragiques au cours des 12 mois précédant l'étude a été de 3,8 événements.
L'efficacité hémostatique a été jugée « excellente » ou « bonne » chez tous les patients traités à la demande (n=21) après un épisode hémorragique.
L'efficacité hémostatique a été jugée comme « excellente » par l'investigateur pour 371 (91,6%) des 405 événements de saignements non chirurgicaux évaluables. Elle a été jugée « bonne » pour 6,7% (27 sur 405) et « modérée » pour 1,7% (7 sur 405) de ces événements.
L'efficacité hémostatique a été évaluée comme « excellente » pour 2 des cas d'extraction dentaire par l'investigateur et « bonne » pour le cas restant. Concernant la biopsie du col utérin avec l'efficacité hémostatique manquante, l'investigateur a jugé une efficacité hémostatique post-opératoire « excellente ».
Les résultats d'efficacité des 4 patients adolescents inclus dans l'étude n'étaient pas différents de ceux obtenus chez les patients adultes.

08.2 Effets indésirables

8.2.1 Données provenant des études Cliniques

Hémophilie A
Quatre patients (4,9%) ont eu 6 événements indésirables graves pouvant être dus à la maladie ou au médicament dans l'étude pivot. Les plus fréquemment rapportés (> 5% des patients) ont été des infections virales (8 patients [9,9%]), des arthralgies (7 [8,6%]) et des céphalées (5 [6,2%]).
Un patient est sorti de l'étude en raison de l'aggravation d'inhibiteurs aux FVIII préexistants. Aucun événement indésirable n'a été observé chez les patients adolescents.

Maladie de von Willebrand
Tous les événements indésirables observés dans l'étude non comparative n'ont pas été jugés comme graves, à l'exception d'une aggravation de diabète. Aucun patient n'est sorti de l'étude en raison d'un événement indésirable. Le profil de tolérance chez les quatre patients adolescents n'était pas différent de celui des patients adultes.

8.2.2 Données de pharmacovigilance (PSUR)

Données internationales
BIOSTATE SP (VONCENTO), après l'octroi de son AMM en Australie, a été autorisé dans 11 autres pays (Nouvelle-Zélande, Singapour, Hong-Kong, Malaisie, Guatemala, Salvador, Taïwan, Pérou, Chili, Brésil et Colombie), sous le nom de VONCENTO, ALEVIATE, Human Coagulation Factor VIII, ou TBSF human Factor VIII.
Les indications de l'hémophilie A et de la maladie de von Willebrand ont été octroyés en Australie, en Nouvelle-Zélande et au Brésil alors que l'indication de l'hémophilie A seule a été octroyée pour les 9 autres pays ayant l'AMM (Singapour, Hong-Kong, Malaisie, Guatemala, Salvador, Taïwan, Pérou, Chili et Colombie).
Depuis la commercialisation de VONCENTO (Août 2000) jusqu'en Avril 2011, 1 305 190 de flacons ont été distribués, avec environ 2,1 événements indésirables pour 100 000 flacons et 2,5 cas de pharmacovigilance rapportés par année.
Depuis Août 2000, 27 cas spontanés ont été notifiés, avec un total de 79 événements, avec VONCENTO SP, tous considérés comme étant liés au médicament ; parmi eux, 4 ont été classés comme « effet indésirable grave » :

- Un cas d'élévation des enzymes hépatiques chez un patient ayant une héptatite C conue

- Une réaction allergique lors de l'administration
- Un cas de développement d'inhibiteur
- Un cas d'augmentation d'un inhibiteur préexistant.

Survenue d'inhibiteurs
Depuis le début de la commercialisation de VONCENTO SP, la survenue d'inhibiteurs a été rarement notifiée (deux cas). Une étude post-AMM a été faite entre le 1er Juillet 2007 au 31 Décembre 2007 en Australie pour estimer l'incidence de survenue d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A. Parmi les 31 patients inscrits au Registre Australien des Troubles Hématologiques et suivis pendant au moins 6 mois, aucun nouveau cas de développement d'inhibiteur n'a été identifié, alors que 2 de ces 31 patients avaient développés des inhibiteurs avant Juillet 2007 et étaient pris en charge avec des doses élevées du complexe de coagulation humain FVIII/VWF pendant la période de tolérance (pas de rapport d'étude disponible).

8.2.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables (EI) suivants sont décrits dans le RCP de VONCENTO : hypersensibilité ou réactions allergiques (y compris choc anaphylactique), événements thromboemboliques, fièvre, céphalées, dysgueusie et perturbation du bilan hépatique. La fréquence de ces EI est « très rare » (moins d'une personne pour 10 000).

Apparition d'anticorps neutralisants
Les patients atteints de la maladie de von Willebrand, particulièrement ceux de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur von Willebrand. Ces anticorps précipitent et peuvent apparaître en même temps que des réactions anaphylactiques. Par conséquent, chez les patients présentant une réaction anaphylactique une recherche d'inhibiteur doit être effectuée.

Risque thromboembolique
Une surveillance étroite des taux plasmatiques de FVIII:C est nécessaire. Chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, il y a un risque de survenue d'événements thromboemboliques, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques cliniques ou biologiques connus. De plus, l'administration de médicaments contenant des facteurs VIII et Willebrand associés peut provoquer une augmentation excessive et prolongée des taux plasmatiques de FVIII:C, susceptible d'augmenter le risque d'événements thromboemboliques.

8.2.4 Données provenant de l'utilisation d'HAEMATE P en ATU nominative

L'utilisation de HAEMATE P dans le cadre de l'ATU nominative en France a fait l'objet d'une étude observationnelle (2013[4]). L'étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de HAEMATE P en induction de tolérance immune (ITI), après l'échec d'au moins une tentative d'induction de tolérance immune chez des patients atteints d'hémophilie A sévères.
Neuf patients dans six centres de traitement de l'hémophilie ont été inclus :

- 2 patients après échec d'un protocole d'ITI,
- 5 patients après échec de 2 protocoles d'ITI, dont une ITI sous facteur VIII plasmatique à faible ratio FVIII/FVW,
- 2 patients après échec de 3 protocoles d'ITI. dont une ITI sous facteur VIII plasmatique à faible ratio FVIII/FVW.

Les patients inclus ont été considérés par les investigateurs comme ayant des facteurs de mauvais pronostic : échec d'au moins une tentative d'ITI, titre d'inhibiteur > 10 UB chez 5 patients, médiane de présence de l'inhibiteur était de 5,4 années (intervalle 1,5-27,4 ans). Tous les patients étaient identifiés comme des forts répondeurs. La durée médiane de l'ITI était de 32 mois dans cette

[4] Rotschlid C, D'oiron R, Borel-Derlon A, Gruel Y, Navarro R, Negrier C. Use of Haemate P as immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A who failed previous induction attempts: a multicentre observational study. Haemophilia 2013; 19: 281-286.

publication. Une réponse complète ou partielle a été obtenue chez 4 patients (44%) : réponse complète chez un patient et partielle chez 3 patients.

08.3 Résumé & discussion

Hémophilie A
L'efficacité de VONCENTO a été évaluée dans une étude non comparative chez 81 patients ayant une hémophilie A sévère, antérieurement traités par du facteur VIII de coagulation humain. Dans cette étude, l'efficacité de VONCENTO sur le traitement des saignements évaluée chez 77/81 patients a été considérée « excellente » dans 60,4 % (396 sur 656) des cas de saignements et « bonne » dans 36,0 % (236 sur 656) des cas.
En prévention des hémorragies au cours d'une intervention chirurgicale, l'efficacité hémostatique a été considérée excellente ou bonne dans toutes les situations où elle a été rapportée (20 interventions chirurgicales), en post-opératoire comme lors de la sortie de l'hôpital. Parmi les 37 interventions chirurgicales pratiquées pendant l'étude dont 12 majeures, seule dans un cas la perte de sang a été plus importante que prévu. Cinq patients au total, ayant tous subi une opération majeure du genou, ont nécessité une transfusion de sang.

Maladie de von Willebrand
L'efficacité de VONCENTO a été évaluée dans une étude non comparative chez 22 patients ayant une forme sévère de la maladie. L'efficacité hémostatique, évaluée tous les trois mois, a été considérée « excellente » ou « bonne » par l'investigateur chez les 21 patients traités à la demande après un épisode hémorragique. L'efficacité hémostatique a été considérée « excellente » pour 91,6 % des 405 événements de saignements non chirurgicaux évaluables. L'efficacité hémostatique a été considérée « bonne » pour 6,7 % et « modérée » pour 1,7 % de ces événements. Quatre patients, dont 2 adolescents, ont subi une intervention chirurgicale mineure au cours de l'étude : l'analyse de l'efficacité hémostatique à la sortie de l'hôpital pour les cas d'extraction dentaires a été considérée « excellente » pour 2 de ces cas et « bonne » pour le cas restant. Concernant la biopsie du col utérin, l'investigateur a considéré l'efficacité hémostatique « excellente ».

Dans les deux indications, le profil de tolérance de VONCENTO attendu est celui des autres concentrés de facteurs VIII et/ou de FVW. Les effets indésirables à surveiller sont notamment l'apparition d'inhibiteurs au FVIII et/ou au FVW, survenue d'une réaction anaphylactique, d'une thrombose. Les données de pharmacovigilance disponibles, provenant notamment de l'utilisation du médicament en Australie, ne mettent pas en évidence de signal particulier.

<u>Principaux points de discussion de ces données</u>

1) Critiques méthodologiques des études pivots :
- Elles ne sont pas comparatives.
- Elles portent des effectifs de taille limitée, notamment dans la maladie de von Willebrand.

2) Transposabilité
- L'efficacité hémostatique attendue de VONCENTO ne devrait pas différer de celles de WILSTART ou d'une association WILFACTIN (FVW) + concentré de FVIII. Néanmoins, les données disponibles ne permettent pas de comparer ces médicaments entre eux.
- L'EMA a accordé un report à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec VONCENTO chez les patients âgés de 0 à 12 ans. Le RCP précise que la sécurité de VONCENTO chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été établie.
- Le RCP de VONCENTO précise que ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité (« medicine under additional monitoring).
- le libellé d'indication de VONCENTO ne correspond pas à la place des associations FVIII + FVW dans la prise en charge des patients ayant une hémophilie A ou une Maladie de von Willebrand (contrairement à celui de WILSTART).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Hémophilie A

Une prise en charge globale du patient atteint d'hémophile A est nécessaire. Le traitement substitutif fait appel aux facteurs VIII d'origine plasmatique ou recombinant. Les médicaments de 1ère intention sont les spécialités à base de FVIII. WILSTART ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A. La place de VONCENTO dans le traitement de l'hémophilie A parait très limitée.

Le complexe de FVIII/FVW est composé de deux molécules (facteur VIII et facteur von Willebrand) ayant des fonctions physiologiques différentes. Après perfusion chez un patient hémophile A, le facteur VIII se fixe sur le facteur von Willebrand dans la circulation sanguine. Certains patients ayant développé des inhibiteurs pourraient tirer un bénéfice de l'administration concomitante de FVIII et de FVW. La méthode la plus efficace et la plus utilisée pour l'éradication des inhibiteurs, est l'induction de la tolérance immune (ITI). L'administration continue pendant plusieurs mois ou années de FVIII à haute doses provoque une tolérance immune spécifique.

Selon des recommandations d'experts[5], l'administration d'un concentré associant F VIII et FVW, en seconde intention après l'échec d'au moins une première ITI, serait envisageable chez les patients hémophiles A.

Des données (de faible niveau de preuve) suggèrent que la présence de facteur von Willebrand dans les concentrés de facteur VIII d'origine plasmatique pourrait réduire le risque de survenue d'inhibiteurs chez les patients traités en prophylaxie primaire, par rapport à ceux traités par facteurs recombinants[6,7,8].

Selon l'analyse groupée des données disponibles pour 32 enfants et 9 adultes avec HAEMATE P[9], un succès complet de l'ITI a été observé chez tous les patients ayant des facteurs de bon pronostic, faible répondeurs et forts répondeurs, ainsi que chez 73 % des patients forts répondeurs et ayant des facteurs de mauvais pronostic. Aucun cas de résurgence de l'inhibiteur n'a été rapporté pendant les 12 années de suivi des patients. Chez quatre patients ne répondant pas à un protocole d'ITI effectué avec un concentré plasmatique hautement purifié, le passage à un dérivé plasmatique avec un ratio FVW /FVIII élevé (HAEMATE P) a permis d'obtenir le succès de l'ITI[10]. L'expérience de deux centres Allemands (Bonn et Frankfurt) suggère l'existence d'une relation entre le pourcentage de succès de l'ITI et le type de concentré utilisé. L'utilisation d'un concentré avec un ratio FVW /FVIII élevé (HAEMATE P) a permis l'élimination des inhibiteurs chez 90% des patients, après une durée médiane de 4 mois, alors que ce pourcentage diminuait de façon significative après utilisation de FVIII dépourvus de FVW[11]. Ces résultats favorables n'ont

[5] Benson G, Auerswald G, Elezovic I, Lambert T, Ljung R et al. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors : expert panel views and recommandations for clinical practice. Eur J Haematol. 2012 ;88(5):371-9.

[6] Goudemand J. Inhibitor development in haemophilia A: the role of von Willebrand factor/factor VIII concentrates. Haemophilia 2007;13(suppl.5):47-51.

[7] Kallas A. et al. von Willebrand factor in factor VIII concentrates protects against neutralization by factor VIII antibodies of haemophilia A patients. Haemophilia 2001;7:375-380.

[8] Gensana M.et al. Influence of von Willebrand factor on the reactivity of human factor VIII inhibitors with factor VIII. Haemophilia 2001;7 :369-374.

[9] Escuriola Ettingshausen C, Kreutz W. A review of immune tolerance induction with HAEMATE® P in haemophilia A. Haemophilia 2013 Oct 24. doi: 10.1111/hae.12288

[10] Kreuz W, Mentzer D, Auerswald G, Becker S, Joseph-Steiner J. Successful immune tolerance therapy of F VIII-inhibitor in children after changing from high to intermediate purity F VIII concentrate (abstr). Ann Hematol 1996; 72:A85.

[11] Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G et al. Immune tolerance induction (ITI) in haemophilia A with inhibitors: the choice of concentrate affecting success. Haematologica 2001; 86(Suppl. 4): 16-20.

cependant pas été confirmés par les données d'un registre américain d'ITI[12]. De plus, des études avaient montré la faisabilité d'ITI au moyen de FVIII recombinants ou de concentrés plasmatiques hautement purifiés par chromatographie, et totalement dépourvus de FVW[13,14]. Une étude avec HAEMATE P est actuellement en cours (étude RES.I.ST. - Rescue Immunotolerance Study) pour tenter d'apporter une réponse précise à cette question.

Au total, la place de VONCENTO dans l'hémophilie A n'est pas établie :

- VONCENTO n'a pas de place en France pour ce concentré d'origine plasmatique plus riche en FVW qu'en FVIII, alors que cinq concentrés de très haute pureté en FVIII sont déjà à disposition.
- Le laboratoire fait état d'un intérêt de VONCENTO dans l'ITI de 2ème ou 3ème intention, chez les patients en échec, sous facteur VIII recombinant ou plasmatique moins riche en VWF. Aucun élément du dossier clinique ne documente cet aspect. L'argumentaire est fondé essentiellement sur les résultats d'Haemate P concentré de FVIII et Willebrand dans les mêmes proportions) dans ces indications, sous la forme d'un registre international à effectif réduit et d'une dizaine de cas collectés en France. L'intérêt de ce médicament dans les ITI en échec n'est pas bien documenté.

Maladie de von Willebrand

Le traitement de substitution par facteur von Willebrand (FVW) 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 von Willebrand de type 1. L'administration de facteur von Willebrand permet de corriger les troubles de l'hémostase observés chez les patients ayant un déficit en facteur von Willebrand (FVW), notamment en corrigeant de façon différée le déficit associé en facteur VIII. Administré par voie intraveineuse, le facteur von Willebrand se fixe au facteur VIII endogène et évite sa dégradation rapide en le stabilisant. L'administration de facteur von Willebrand pur (produit contenant du facteur von Willebrand mais à faible teneur en facteur VIII) normalise les taux de FVIII:C avec un léger délai après la première injection. **L'administration d'une préparation contenant un concentré de FVIII + FVW permet de normaliser les taux de FVIII:C immédiatement après la première perfusion.**
En pratique, lors du diagnostic, un test à la desmopressine est donc réalisé pour déterminer si le sujet est répondeur ou non. VONCENTO, comme WILSTART ne doit être utilisé que chez les patients pour lesquels la desmopressine est inefficace ou contre indiquée. Il n'y a pas d'argument clinique pour distinguer VONCENTO de WILSTART sachant que l'AMM de WILSTART précise qu'il est spécifiquement indiquée 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).

Si les niveaux d'activité plasmatique attendus pour le facteur VIII ou le FVW ne sont pas atteints après l'administration du facteur de substitution, si l'hémorragie n'est pas contrôlée malgré l'administration d'une dose appropriée, ou en cas de réaction anaphylactique, un test de recherche d'inhibiteurs du facteur de substitution (FVIII, FVW) doit être effectué.

[12] DiMichele DM.et al. Analysis of the North American Immune Tolerance Registry (NAITR) 1993-1997: current practice implications. ISTH Factor VIII/IX Subcommittee Members. Vox Sang 1999;77(Suppl. 1) :31-32.
[13] Battle J, Lopez MF, Brackmann HH, Gaillard S, Goudemand J, Humbert J, De Moerloose P et al. Induction of immune tolerance with recombinant factor VIII in haemophilia A patients with inhibitors. Haemophilia 1999; 5: 431-435.
[14] Rocino A.et al. Successful immune tolerance treatment with monoclonal or recombinant factor VIII concentrates in high responding inhibitor patients. Vox Sang 1999;77(Suppl. 1) :65-69.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

Hémophilie A

◗ L'hémophilie A est responsable d'hémorragies qui peuvent être graves et engager le pronostic vital ;
◗ VONCENTO est un traitement de substitution à visée curative et préventive ;
◗ Le rapport efficacité/effet indésirables de VONCENTO n'est pas établi dans la prise en charge des patients ayant une hémophilie A et ayant développé des inhibiteurs.
◗ La place de VONCENTO dans cette indication reste à établir.
◗ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, y compris en cas de survenue d'inhibiteurs.
◗ Intérêt de santé publique : il n'est pas attendu d'impact de VONCENTO sur la santé publique du fait de son absence de place dans la stratégie thérapeutique de l'hémophilie A.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VONCENTO est insuffisant pour la prophylaxie et le traitement des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

Maladie de von Willebrand :

◗ La maladie de von Willebrand est responsable d'hémorragies qui peuvent être graves et engager le pronostic vital.
◗ VONCENTO est un traitement de substitution à visée curative et préventive.
◗ Le rapport efficacité/effet indésirables dans cette indication est important.

◗ Intérêt de santé publique :
Malgré la gravité de la maladie de von Willebrand, le poids induit par cette maladie rare peut être considéré comme faible.
L'amélioration de la prise en charge des maladies rares constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Sante Publique et plan national maladies rares 2011-2014).
Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact direct de VONCENTO sur la morbimortalité par rapport à celui des autres traitements existants, ni de prédire que VONCENTO permettra d'améliorer la couverture du besoin identifié de santé publique.
En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de VONCENTO sur la santé publique.

◗ VONCENTO est un traitement de 2ième intention lorsque la desmopressine est contre-indiquée ou inefficace.
◗ Il existe des alternatives médicamenteuses chez les patients requérant l'administration conjointe de FVIII + FVW : WILTSART ou WILFACTIN + FVIII concentré recombinant ou d'origine plasmatique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VONCENTO est important dans le traitement des épisodes hémorragiques ou prévention et

traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué et lorsque l'administration de FVIII + FVW est requise.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Hémophilie A :
Sans objet.

Maladie de von Willebrand :
VONCENTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des épisodes hémorragiques ou prévention et traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.

010.3 Population cible

Hémophilie A :
Sans objet.

Maladie de von Willebrand :
La population cible de VONCENTO est définie par les patients ayant une maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine est inefficace ou contre-indiqué pour la prévention ou le traitement des saignements d'origine chirurgical, et nécessitant l'administration combinée de facteur VIII et de facteur von Willebrand.

Estimation de la population cible
La prévalence de la maladie de von Willebrand varie de 0,1 à 1 % selon les études, mais le nombre de patients nécessitant un traitement spécifique a été estimé entre 1/50 000 et 1/8 500. En France, de 1 311 à 7 716 patients (65 586 000 d'habitants en 2013) auraient une forme symptomatique de la maladie de von Willebrand. Le déficit en FVW est quantitatif (type 1 ou type 3) ou qualitatif (2A, 2B, 2M, 2N) :

- type 1 (forme la moins sévère avec un déficit partiel en F, et parfois en FVIII) : 70% à 80% des malades ;
- type 2 (altération du FVW +/- FVIII) : 20% des malades, distribués en sous-types (2A : 30% ; 2B : 28% ; 2M : 8% ; 2N : 34%) ;
- type 3 (forme la plus grave avec un déficit total en FVW et profond en FVIII) : 1% à 3% des malades.

Le nombre de patients ne pouvant pas être traité par desmopressine est estimé comme suit :

- inefficace chez 10% des patients du type 1 et chez les 2/3 des types 2A, 2M et 2N ;
- contre-indiquée ou inefficace chez tous les patients des types 2B et 3.

Sur la base de ces éléments, de 360 à 2 200 patients auraient une forme sévère de la maladie de von Willebrand et ne pourraient pas recevoir de la desmopressine.

En 2004, la Commission de la Transparence avait estimé que la population cible de WILFACTIN et de WILSTART était comprise entre 600 et 1600 patients. Cette estimation semble confirmée par les données les récentes issues du Réseau FranceCoag. Le nombre de malades atteints de la maladie de von Willebrand inclus dans la cohorte du réseau FranceCoag est actuellement de 1

548 patients[15]. Selon la même source, fin 2010, 76 % des patients inclus, qu'ils soient atteints d'hémophilie, d'une maladie de von Willebrand ou d'un autre déficit héréditaire en protéine de la coagulation, avaient reçu au moins une fois un traitement substitutif par concentré de facteur de coagulation. En appliquant cette fréquence au nombre de patients inclus dans la cohorte en 2013, environ 1 200 patients atteints de la maladie de von Willebrand seraient susceptibles de recevoir un traitement substitutif. De plus, 4 % des patients de la cohorte Willebrand recevaient un traitement à visée prophylactique en 2013. Or, les patients traités en prophylaxie au long cours ne relèvent pas d'un traitement par un concentré associant FVIII et FVW.

Le nombre de patients susceptibles d'être traités par un concentré associant FVIII et FVW dans une situation requérant une correction immédiate de l'hémostase serait actuellement d'environ 1 150 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Son utilisation est susceptible de simplifier les prescriptions et la gestion des réserves de médicaments pour les patients se traitant à domicile. L'existence de trois présentations (600 UI de FVW, 1200 UI de FVW et 2 400 UI de FVW) est susceptible de faciliter l'adaptation posologique par rapport à WILFACTIN (un seul dosage à 1000 UI).

[15]Réseau France Coag. Statistiques nationales. Maladie de Willebrand. http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat4=on