

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 avril 2014

NOVOEIGHT 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant + 1 adaptateur pour flacon (CIP : 3400958573958)

NOVOEIGHT 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant + 1 adaptateur pour flacon (CIP : 3400958574030)

NOVOEIGHT 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant + 1 adaptateur pour flacon (CIP : 3400958574269)

NOVOEIGHT 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant + 1 adaptateur pour flacon (CIP : 3400958574320)

NOVOEIGHT 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant + 1 adaptateur pour flacon (CIP : 3400958574498)

NOVOEIGHT 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant + 1 adaptateur pour flacon (CIP : 3400958574559)

Laboratoire NOVO NORDISK

DCI	turoctocog alfa
Code ATC (2013)	B02BD02 (antihémorragiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) »

SMR	Le service médical rendu par NOVOEIGHT est <u>important</u> .
ASMR	NOVOEIGHT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V, inexistante</u>) dans le traitement et la prophylaxie de l'hémophilie A par rapport aux autres traitements disponibles.
Place dans la stratégie thérapeutique	NOVOEIGHT fait partie des concentrés de facteur VIII de première intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie A.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 13/11/2013 (procédure centralisée) Dans le cadre de l'AMM, un suivi particulier de pharmacovigilance/PGR et des études cliniques complémentaires ou de suivi sont demandés.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière (semestrielle) La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé (article R.5121-80 du code de la Santé Publique).

Classification ATC	2013	
	B	Sang et organes hématopoïétiques
	B02	Antihémorragiques
	B02B	Vitamine K et autres hémostatiques
	B02BD	Facteurs de la coagulation sanguine
	B02BD02	Turoctocog alfa

02 CONTEXTE

Il s'agit de la première inscription aux collectivités de NOVOEIGHT, nouveau concentré de facteur VIII de coagulation humain recombinant, indiqué dans le traitement de l'hémophilie A.

Le principe actif de NOVOEIGHT, turoctocog alfa, est un concentré de facteur VIII recombinant à domaine B tronqué.

Il est à noter que l'étape de purification comporte une nanofiltration à travers une membrane de très faible porosité (filtre à pores de 20 nm), et que la conservation de ce produit peut se faire jusqu'à 30°C pendant 6 mois (au-delà des 25°C recommandés par les autres facteurs de coagulation).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

**« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).
NOVOEIGHT peut être utilisé à tout âge. »**

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Patients non préalablement traités

La sécurité et l'efficacité de NOVOEIGHT chez des patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Posologie

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

Une Unité Internationale (UI) d'activité coagulante du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 2 UI/dl. La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl).

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque patient en fonction de l'efficacité clinique constatée.

En cas de survenue de l'un des événements hémorragiques suivants, l'activité coagulante du facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux d'activité plasmatique indiqué (en % de la normale ou UI/dl) pendant la durée correspondante. Le tableau suivant peut servir de guide pour la détermination des posologies à administrer lors des épisodes hémorragiques et en cas de chirurgie :

Intensité de l'hémorragie/type d'intervention chirurgicale	Taux de Facteur VIII nécessaire (%) (UI/dL)	Fréquence des injections (heures)/durée du traitement (jours)
Hémorragie Début d'hémarthrose, d'hémorragie musculaire ou buccale	20-40	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus étendus	30-60	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60-100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie Mineure dont extraction dentaire	30-60	Injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
Majeure	80-100 (pré- et post-opératoire)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie, pour poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité coagulante du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dL)

Prophylaxie

Pour le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients présentant une hémophilie A sévère, les doses usuelles recommandées sont de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel tous les deux jours ou de 20 à 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel 3 fois par semaine. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Surveillance du traitement

Au cours du traitement, une mesure appropriée des taux de facteur VIII est recommandée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence de renouvellement des injections. Dans le cas particulier d'une intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement substitutif par des tests de la coagulation (activité plasmatique de facteur VIII) est indispensable. Selon les patients,

la réponse au facteur VIII peut varier, entraînant des taux de récupération *in vivo* et des demi-vies différents.

Chirurgie

Il n'existe aucune expérience concernant la chirurgie chez les enfants.

Personnes âgées

Il n'existe aucune expérience chez les sujets de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

Pour le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients de moins de 12 ans, des doses de 25 à 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel tous les deux jours ou de 25 à 60 UI de facteur VIII par kg de poids corporel 3 fois par semaine sont recommandées. Pour les enfants de plus de 12 ans, les doses recommandées sont identiques à celles des adultes.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

La vitesse d'injection recommandée pour NOVOEIGHT est de 1 à 2 ml/min. Elle doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'hémophilie A

L'hémophilie A est une maladie génétique hémorragique constitutionnelle à transmission récessive liée à l'X et résultant d'un déficit en facteur de coagulation VIII. Transmise par les femmes dites conductrices, elle ne s'exprime pratiquement que chez les garçons.

La classification de la sévérité clinique de l'hémophilie A repose sur la mesure 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 FranceCoag¹ de 2013, 5007 patients suivis en France sont atteints d'une hémophilie A, sévère pour 35 % d'entre eux, modérée pour 15 % et mineure pour 50 %.

Les hémorragies intra-articulaires (hémarthroses), pathognomoniques de l'hémophilie A, suivies d'hématomes musculaires, représentent les saignements les plus fréquents. Cependant, les saignements peuvent toucher toutes les localisations, en cas de traumatisme et le pronostic vital peut être engagé par mécanisme compressif (hémorragies intracrâniennes, digestives, et hématomes compressifs du cou ou intrapéritonéaux). La gravité des hématomes musculaires réside dans la déglobulisation importante qu'ils peuvent induire, le risque de compression nerveuse et le risque de constitution de pseudo-tumeur hémophilique en cas de chronicité, avec érosion des structures osseuses sous-jacentes. De plus, en l'absence d'un traitement suffisant, la

¹ Le réseau FranceCoag est un dispositif national reposant sur un suivi de cohorte de patients porteurs d'un déficit héréditaires en protéines coagulantes, mis en place par les pouvoirs publics et coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire depuis 2004

répétition des hémarthroses peut évoluer vers une arthropathie hémophilique (lésions cartilagineuses et osseuses, destructrices et irréversibles), source d'un handicap important. Non traitée, l'hémophilie sévère était mortelle, dans l'enfance ou l'adolescence.

Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme². Le traitement de l'hémophilie A est substitutif et repose sur l'administration de concentrés de facteur VIII (dérivés plasmatiques d'une part, et produits issus du génie génétique appelés recombinants d'autre part). Ces concentrés s'administrent « à la demande », lors de la survenue d'un accident hémorragique, ou bien en prophylaxie. Un des principaux enjeux du traitement substitutif est d'essayer de prévenir ou de ralentir l'apparition de l'arthropathie hémophilique, complication nécessitant un traitement orthopédique ou chirurgical.

Inhibiteurs anti-facteurs VIII

Depuis la forte réduction du risque infectieux induit par le traitement substitutif par facteur VIII, la complication majeure de ce dernier est l'apparition en début de traitement d'anticorps inhibiteurs de l'action du facteur VIII. 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 sévère³.

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 avec inhibiteurs en cas d'épisode hémorragique, mais présente une efficacité et une facilité d'utilisation moindres. Le traitement à envisager en cas d'hémophilie A sévère avec inhibiteur est l'induction de tolérance immune (éradication de l'inhibiteur) et consiste en l'administration de concentrés de facteur VIII à fortes doses. Il est recommandé de réaliser cette induction avec le facteur VIII habituellement utilisé.

Plusieurs facteurs de risque de survenue d'inhibiteurs, intrinsèques au patient, sont identifiés : l'hémophilie A sévère, certains types d'anomalie génétique, l'ethnie non blanche, un antécédent familial d'inhibiteur. Les facteurs de risque extrinsèques liés aux concentrés de facteur VIII et à leur modalité d'administration sont discutés. Il s'agirait de l'âge précoce du premier traitement, de son intensité, de leur mode de production, ainsi que de leur type : s'il existe des arguments précliniques et cliniques, dans la littérature, indiquant que les facteurs VIII recombinants ou plasmatiques se distinguent par leur immunogénicité, compte tenu des populations étudiées, il n'est pas possible de conclure sur ce point⁴.

² Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide – Affection Longue Durée. Haute Autorité de Santé. 2007

³ 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

⁴ 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 comparateurs proviennent de la même classe pharmacothérapeutique et sont de deux types :

- Concentrés de facteurs VIII de coagulation d'origine plasmatique : FACTANE et OCTANATE
- Concentrés de facteurs VIII de coagulation d'origine recombinante : HELIXATE NEXGEN, KOGENATE BAYER, REFACTO AF et ADVATE

Nom/DCI (laboratoire)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
FACTANE Facteur VIII de coagulation humain (LFB)	Traitement et 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.	Avis initial : ND	Important	ND	Oui
	Traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune (ITI)	28/03/2007		Cette spécialité confirme sa place dans la stratégie thérapeutique et représente un moyen thérapeutique utile pour l'ITI des patients ayant développé des inhibiteurs après traitement par FACTANE.	Oui
OCTANATE Facteur VIII de coagulation humain (Octapharma)	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	4/10/2006	Important**	OCTANATE, facteur VIII d'origine plasmatique, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres concentrés de facteurs VIII disponibles.	Oui
HELIXATE NEXGEN octocog alfa (CSL Behring)	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	08/11/2000	ND	ND	Oui
KOGENATE puis KOGENATE BAYER octocog alfa (Bayer)	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	(avis initial KOGENATE 25/10/2000) 16/06/2004	Important	Les spécialités KOGENATE BAYER n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres facteurs VIII recombinants	Oui

Nom/DCI (laboratoire)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ADVATE octocog alfa (Baxter)	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	16/06/2004	Important**	La spécialité ADVATE est un facteur VIII recombinant produit sans addition de protéines animales ou humaines. Cette amélioration de production concerne des risques potentiels et entre dans le cadre d'une mesure de précaution et non de la réduction d'un risque mesuré. Par rapport aux autres facteurs VIII recombinants, ADVATE ne démontre pas de bénéfice clinique pour les patients. Dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A, les spécialités ADVATE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres facteurs VIII recombinants.	Oui
REFACTO puis REFACTO AF morococog alfa (Pfizer)	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ReFacto AF peut être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant de tout âge, y compris chez le nouveau-né.	(Avis initial REFACTO 07/07/1999) 18/06/2003	Important	ND	Oui

* Classe PharmacoThérapeutique

** L'évaluation a été réalisée chez l'enfant et a abouti à un SMR et ASMR similaire

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'AMM a été obtenue aux Etats-Unis le 16/10/2013, et est en cours d'évaluation en Suisse et en Australie.

Au Japon, la mise sur le marché a été approuvée par le « Committee on drugs of Japan's Pharmaceutical Affairs and Sanitation Council » le 18/11/2013 et est en attente de validation par le Ministère de la Santé (MHLW).

Les procédures de demande de prise en charge sont en cours.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour l'inscription de NOVOEIGHT (turoctocog alfa), les données cliniques fournies proviennent de quatre études de pharmacocinétique (3522, 3600, 3893, 4015), et des études suivantes :

- une étude de phase III (étude Guardian 1, 3543) réalisée chez des adultes et adolescents de 12 ans et plus,
- une étude de phase III (étude Guardian 3, 3545) réalisée chez des enfants de moins de 12 ans,
- une étude de suivi (étude Guardian 2, 3568) réalisée chez les patients ayant complété les études Guardian 1 et 3, et les études de pharmacocinétique 3600, 3893 et 4015 ; cette étude est en cours.

Il est à noter que la population de l'étude Guardian 1 se composait en partie des patients ayant complété l'étude de pharmacocinétique 3522 et a été la population source des patients inclus dans les études de pharmacocinétique 3600 et 3893. Ces trois études de pharmacocinétique ont fait l'objet, en parallèle du recueil de paramètres pharmacocinétiques, d'un recueil des évènements indésirables.

Les paramètres pharmacocinétiques retrouvés dans l'ensemble de ces études ne seront pas commentés.

08.1 Efficacité

Les données d'efficacité clinique proviennent des deux études de phase III Guardian 1 et 3, et du rapport de l'étude de suivi Guardian 2 au 1^{er} septembre 2012.

Dans ces études, le critère de jugement principal était initialement l'efficacité clinique. Cependant après un amendement au protocole (octobre 2009), le critère de jugement principal a changé, pour un critère de tolérance à savoir la survenue d'inhibiteur anti-facteur VIII, et les critères d'efficacité ont été étudiés en critères de jugement secondaires. Ce changement a été effectué malgré l'avis scientifique du CHMP (Committee for medicinal products for human use) qui désapprouvait ce schéma⁵. Toutefois, l'EMA a considéré les critères d'efficacité comme les critères de jugement principaux pour son analyse dans l'EPAR.

⁵ Scientific advice letters EMA/CHMP/SAWP/14717/2010, EMA/CHMP/SAWP/287098/2010, EMA/423638/2010

8.1.1 Etude 3543, Guardian 1

Méthodes

L'étude Guardian 1⁶ est une étude de phase III non comparative, ouverte, multicentrique (48 centres dans 15 pays⁷) qui s'est déroulée d'avril 2009 à septembre 2011.

L'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du turoctocog alfa en prophylaxie et traitement d'épisodes hémorragiques, chez des patients atteints d'hémophilie A sévère, âgés entre 12 et 65 ans, et préalablement traités par un autre facteur VIII (totalisant au moins 150 jours d'exposition ou JCPA, Journée Cumulée en Présence d'Antigène). La tolérance et l'efficacité ont notamment été évaluées en situation de chirurgie programmée.

Les patients inclus devaient être immunocompétents (sérologie HIV négative) et ne pas avoir d'antécédents d'inhibiteur du facteur VIII, ou reçu de traitement d'induction de tolérance immune ou de traitement substitutif pour un épisode hémorragique mineur/modéré dans les trois jours précédant la première dose ou dans les sept jours pour un épisode hémorragique majeur. Une partie des patients inclus a été sélectionnée parmi la population de l'étude de pharmacocinétique 3522, et avait donc déjà été exposée au turoctocog alfa avant l'inclusion dans l'étude.

Le nombre de patients à inclure a été fixé à 150, selon les recommandations de l'EMA⁸ d'inclure au moins 50 patients.

Tous les patients devaient être traités en prophylaxie pendant 75 JCPA ou jusqu'à l'arrêt prématuré de l'étude (administration d'un autre facteur VIII de coagulation, d'anticoagulants, de culots globulaires rouges ou de plasma frais congelé).

Traitement administré

Cette étude n'a pas utilisé de comparateur.

En traitement prophylactique, le turoctocog alfa était administré à une dose initiale de 20 UI/kg pour l'obtention d'un taux résiduel de facteur VIII $\geq 0,01$ UI/mL ou supérieur à la limite inférieure de détection, puis à la dose de 20 à 40 UI/kg 1 jour sur 2 ou 20 à 50 UI/kg 3 fois par semaine.

En cas d'intervention chirurgicale, une dose de charge pré-opératoire était administrée, ainsi qu'une dose le jour de l'intervention et les sept jours suivants de manière à maintenir un taux résiduel de 0,50 UI/mL.

Dans le traitement des épisodes hémorragiques, la dose était adaptée pour atteindre un taux post-injection d'au moins 0,50 UI/mL.

Critères de jugement

Les principaux critères d'efficacité correspondaient aux critères de jugement secondaires et étaient :

- le nombre moyen d'épisodes hémorragiques par patient et par an ;
- l'efficacité hémostatique évaluée par une échelle de quatre points⁹ (excellente, bonne, modérée, aucune) dans le traitement des épisodes hémorragiques ; le succès clinique était défini par une efficacité hémostatique excellente ou bonne ;

⁶ Lentz SR, Misgav M, Ozelo M and al. Results from a large multinational clinical trial (guardianTM1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. Haemophilia 2013;19:691-97.

⁷ Brésil, Croatie, Allemagne, Israël, Italie, Japon, Malaisie, Russie, Serbie, Espagne, Suisse, Taïwan, Royaume-Uni, Etats-Unis

⁸ Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. European Medicines Agency. 2011

⁹ Echelle d'efficacité hémostatique :

- Excellente : soulagement de la douleur et/ou amélioration sans équivoque des signes de saignement dans les huit heures suivant une seule injection,
- Bonne : soulagement de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement dans les huit heures suivant une ou plusieurs injections,
- Modérée : effet bénéfique probable ou modéré dans les huit heures suivant plus d'une injection en général
- Aucune : pas d'amélioration ou aggravation des résultats

- l'efficacité hémostatique (échelle de quatre points), la différence entre perte de sang réelle et perte de sang théorique, le taux d'hémoglobine (avant, pendant et après la chirurgie), le nombre de transfusions, en situation d'intervention chirurgicale.

Résultats

Dans cette étude, 150 patients de sexe masculin ont été inclus dont 22 avaient déjà été exposés au turoctocog alfa dans l'étude 3522, et 9 avaient une chirurgie programmée (avec chirurgie majeure pour 8 d'entre eux). Ils étaient en moyenne âgés de 28 ans (de 12 à 65 ans). Avant leur inclusion dans l'étude, 61 % des patients avaient eu un traitement prophylactique ; le nombre moyen d'épisodes hémorragiques dans les 12 derniers mois de ces patients était de 9. Le traitement à la demande avait été administré chez 65 % des patients inclus, dont 26 % était sous traitement prophylactique.

Le nombre moyen de journées cumulées en présence d'antigène était de 85 (de 11 à 172 JCPA) et 148 patients ont été exposés pendant plus de 50 JCPA.

Durant l'étude, 70 % des patients ont eu au moins un épisode hémorragique (n=105). Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques a été de 6,5 par patient et par an et le nombre médian de 3,7 par patient et par an. Ce nombre était similaire entre adultes et adolescents. Les patients ont eu plus fréquemment des épisodes spontanés (66,5 %) et de sévérité légère à modérée (90 %).

L'efficacité hémostatique a été jugée excellente pour la résolution de 29,4 % des épisodes, bonne pour 55,1 % et modérée pour 13 %. Le turoctocog alfa a été inefficace pour 2 % des épisodes. Le pourcentage de succès clinique a été de 84,5 %.

L'efficacité hémostatique a été excellente pour 7 des 9 patients en situation chirurgicale et bonne pour les 2 autres patients. La différence moyenne entre perte de sang réelle et théorique a été de 59 mL (comprise entre 1 et 750 mL) et est peu informative. Les patients ont perdu en moyenne un point d'hémoglobine après l'acte chirurgical. Une transfusion de culots globulaires rouge a été requise pour un patient.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée par l'échelle de qualité de vie européenne EQ-5D. La majeure partie des patients déclarait, à l'inclusion et en fin d'étude, avoir des problèmes de mobilité (46 %) une douleur modérée (44 %). Les autres domaines (soins personnels, activités quotidiennes, anxiété et dépression) étaient peu altérés. Les résultats de l'état de santé perçu évalué par l'échelle visuelle analogique de l'EQ-5D présentent une grande variabilité et sont peu interprétables.

8.1.2 Etude 3545 Guardian 3

Méthodes

L'étude Guardian 3¹⁰ était une étude de phase III non comparative, ouverte, multicentrique (26 centres dans 11 pays¹¹) qui s'est déroulée de juin 2010 à novembre 2011.

L'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du turoctocog alfa en prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques, chez des garçons âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A sévère, et préalablement traités par un autre facteur VIII (totalisant au moins 50 JCPA).

Les patients inclus devaient être immunocompétents (sérologie HIV négative) et ne pas avoir de chirurgie programmée ou d'antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII.

Le nombre de sujets à inclure a été fixé à 60, selon les recommandations de l'EMA¹² d'inclure au moins 50 patients.

Tous les patients étaient traités en prophylaxie pendant 50 JCPA ou jusqu'à l'arrêt prématuré de l'étude.

¹⁰ Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S et col. Results from a large multinational clinical trial (guardian 3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A:safety, efficacy and pharmacokinetics, Haemophilia 2013;19:698-705.

¹¹ Brésil, Italie, Lituanie, Macédoine, Malaisie, Pologne, Russie, Serbie, Taïwan, Turquie, Etats-Unis.

¹² Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. European Medicines Agency. 2011

Traitement administré

Cette étude n'a pas utilisé de comparateur.

En traitement prophylactique, une dose unique de turoctocog alfa de 25 à 50 UI/kg tous les deux jours ou de 25 à 60 UI/kg trois fois par semaine était administrée. Les patients préalablement traités à la demande avant l'inclusion recevaient une dose initiale de 25 UI/kg. Pour les patients recevant une prophylaxie avant l'inclusion, la dose initiale était sélectionnée par l'investigateur en fonction du profil clinique du patient, ou à partir de la récupération incrémentale du facteur VIII ou de la valeur du taux résiduel de turoctocog alfa.

Dans le traitement des épisodes hémorragiques, la dose de traitement était déterminée selon la formule « poids (kg) x augmentation souhaitée du facteur VIII (UI/dL ou % de la normale) x 0,5 UI/kg », afin d'obtenir un taux post-injection de turoctocog alfa de 0,5 UI/mL.

Critères de jugement

Les principaux critères d'efficacité correspondaient aux critères de jugement secondaires et étaient :

- le nombre moyen d'épisodes hémorragiques par an ;
- l'efficacité hémostatique évaluée par une échelle de quatre points¹³ (excellente, bonne, modérée, aucune) dans le traitement des épisodes hémorragiques ; le succès clinique était défini par une efficacité hémostatique excellente ou bonne.

Résultats

Dans cette étude, 65 garçons de moins de 12 ans ont été initialement inclus, puis deux d'entre eux, n'ayant jamais pris le traitement, ont été exclus. Parmi les 63 patients traités, l'âge moyen était de 6 ans (+/-3 ans) et 31 patients étaient âgés de moins de 6 ans. Avant leur inclusion dans l'étude, 76 % des patients avaient eu un traitement prophylactique, et le nombre moyen d'épisodes hémorragiques dans les 12 derniers mois était de 6 (+/-8). Le traitement à la demande avait été administré chez 29 % des patients inclus avec 34 épisodes hémorragiques en moyenne dans les 12 mois précédant l'inclusion.

Le nombre moyen de JCPA a été de 58 (de 20 à 104 JCPA) et 59 patients ont été exposés pendant au moins 50 JCPA.

Durant l'étude, 65 % des patients ont eu au moins un épisode hémorragique (n=41). Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques a été de 5,3 par patient et par an et le nombre médian de 3,0 par patient et par an. Les patients ont eu plus fréquemment des épisodes liés à un traumatisme (66,7 %) et de sévérité légère à modérée (91,3 %).

L'efficacité hémostatique a été jugée excellente pour la résolution de 55,3 % des épisodes, bonne pour 39 % et modérée pour 4 %. Turoctocog alfa a été inefficace pour 1,6 % des épisodes. Le pourcentage de succès clinique était de 94,3 %.

Deux patients ont eu un acte chirurgical mineur au cours de l'étude. L'efficacité hémostatique de turoctocog alfa a été jugée excellente pour chaque patient.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire HAEM-QOL à l'inclusion et à la fin de l'étude. Compte tenu de l'effectif et de la variabilité des scores, les résultats apportent peu d'information.

¹³Echelle d'efficacité hémostatique :

- Excellente : soulagement de la douleur et/ou amélioration sans équivoque des signes de saignement dans les huit heures suivant une seule injection,
- Bonne : soulagement de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement dans les huit heures suivant une ou plusieurs injections,
- Modérée : effet bénéfique probable ou modéré dans les huit heures suivant plus d'une injection en général
- Aucune : pas d'amélioration ou aggravation des résultats

8.1.3 Etude 3568 Guardian 2

Méthodes

L'étude Guardian 2 est une étude de suivi, ouverte, multicentrique (51 centres dans 18 pays) et non comparative. Elle inclut les patients traités par turoctocog alfa et ayant complété les études Guardian 1 et Guardian 3 ou les études pharmacocinétiques 3600, 3893, 4015. Cette étude a débuté en octobre 2009 et le suivi des patients inclus devrait s'achever en juin 2016, la phase d'inclusion étant terminée.

L'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité du turoctocog alfa en prophylaxie et en traitement des épisodes hémorragiques et en situation chirurgicale chez les patients hémophiles A sévères.

Les schémas de traitement des études cliniques précédentes ont été poursuivis et les critères de jugement secondaires d'efficacité conservés.

Résultats

Dans cette étude, 189 patients ont été inclus, dont 188 ayant reçu au moins une fois le traitement par turoctocog alfa. A l'inclusion, 58,5 % étaient âgés de 18 ans et plus, 15 % de 6 à 12 ans et 14,4 % de moins de 6 ans.

Au 1^{er} septembre 2012, le nombre moyen de JCPA était de 205 jours (de 1 à 492 JCPA) et 75 % des patients ont eu au moins un épisode hémorragique (n=142). Le nombre moyen d'épisodes a été de 3,1 par patient et par an et était plus particulièrement chez les adultes de 3,4/patient/an contre 2,8 entre 6 et 17 ans et 2,3 chez les enfants de moins de 6 ans. Quatre-vingt-huit pour cent des épisodes hémorragiques étaient de sévérité légère à moyenne.

L'efficacité hémostatique a été jugée excellente pour la résolution de 51,7 % des épisodes, bonne pour 36,6 % et modérée pour 10,8 %. Le turoctocog alfa a été inefficace pour 0,5 % des épisodes. Les pourcentages d'efficacité hémostatique sont hétérogènes entre classe d'âge avec une réponse hémostatique jugée plus fréquemment excellente pour les enfants de moins de 12 ans. Le pourcentage de succès clinique était de 88,3 %.

Cinq patients ont subi une intervention chirurgicale majeure. L'efficacité hémostatique a été excellente pour 2 patients et bonne pour 3 patients.

08.2 Effets indésirables

Les données d'évènements indésirables sont issues d'une analyse groupée des études de Guardian 1, et 3 et de l'étude de suivi Guardian 2, ainsi que des études de pharmacocinétique 3522, 3893 et 3600. Au total, les évènements indésirables ont été observés sur 214 patients.

8.2.1 Immunogénicité

Le critère de jugement principal des études cliniques de Guardian 1, Guardian 3 et de l'étude de suivi, Guardian 2, était l'incidence de survenue d'un anticorps inhibiteur anti-facteur VIII, définie par un taux supérieur ou égal à 0,6 unité Bethesda.

Aucun inhibiteur n'a été retrouvé chez les patients des études de phase III ainsi que dans l'étude de suivi. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % du taux d'incidence de survenue d'un inhibiteur était de 2,5 pour l'étude Guardian 1, et de 6,1 pour l'étude pédiatrique Guardian 3. La tolérance de NOVOEIGHT, compte tenu des inhibiteurs, était conclue si cette borne était inférieure à 6,8 %.

Parmi les 19 patients ayant eu un changement de statut sérologique en ce qui concerne les anticorps anti-CHO, deux patients négatifs à l'inclusion étaient positifs en fin d'étude.

8.2.2 Autres effets indésirables

Le pourcentage de patients avec au moins un évènement indésirable a été de 67 % dans l'étude Guardian 1 chez l'adulte et l'adolescent, de 51 % dans l'étude Guardian 3 chez l'enfant de moins de 12 ans et de 73 % dans l'étude de suivi Guardian 2, au 1^{er} septembre 2012.

Selon l'analyse groupée des études, au 21 novembre 2011, 72 % ont eu au moins un évènement indésirable. Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des céphalées (0,17 évènement par patient-année) et des rhinopharyngites (0,15 évènement par patient-année). Le profil de tolérance était similaire chez les enfants et les adultes. Cependant, chez les jeunes enfants, les évènements indésirables tels qu'infections respiratoires hautes, vomissements, toux et douleurs de l'oreille ont été plus fréquents que dans les autres classes d'âge. Parmi les 11 patients ayant subi une intervention chirurgicale, 5 ont eu des évènements indésirables, sans lien avec le traitement.

Le pourcentage de patients avec au moins un évènement indésirable lié au turoctocog alfa a été de l'ordre de 8 % ; il s'agissait principalement de réactions au site d'injection, de fièvre et d'élévation du taux d'enzymes hépatiques.

Il est à noter que dans l'ensemble des études, la dose administrée a été incorrecte pour 19 patients, sans avoir entraîné d'évènements indésirables.

Treize évènements indésirables sévères chez 11 patients ont été rapportés mais aucun n'a été rattaché au turoctocog alfa.

Deux patients ont arrêté l'étude en raison d'évènements indésirables dont l'un était lié au produit de l'étude.

Le pourcentage d'évènements indésirables graves était de 8 % (n=17) dont un décès dû à une hémorragie cérébrale post-traumatique (non liée au traitement), et quatre évènements indésirables graves chez deux patients (hypertension artérielle, tachycardie sinusale, insomnie et troubles hépatiques) liés à l'exposition au turoctocog alfa.

Les données de tolérance du RCP proviennent de ces études cliniques. Les effets indésirables y sont classés selon leur fréquence de survenue :

- Fréquents ($\geq 1/100$ et < 10) : augmentation des enzymes hépatiques et réactions au site d'injection,
- Peu fréquents ($\geq 1/1000$ et < 100) : insomnie, céphalées, vertiges, tachycardie sinusale, hypertension, lymphoedème, rash cutané, raideur musculo-squelettique, arthropathie, douleur des extrémités ou musculo-squelettique, troubles généraux (fatigue, bouffées de chaleur, pyrexie), oedèmes périphériques, augmentation de la fréquence cardiaque et contusion.

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de NOVOEIGHT (turoctocog alfa) repose principalement sur des données d'efficacité et de tolérance de deux études de phase III ouvertes, non comparatives, et multicentriques : l'étude Guardian 1 réalisée chez l'adulte et l'adolescent (âgés de 12 ans et plus), l'étude Guardian 3 réalisée chez l'enfant de moins de 12 ans, ainsi que sur les données de l'étude de suivi Guardian 2 (poursuite du traitement par les patients de Guardian 1 et 3).

L'objectif était d'étudier la tolérance et l'efficacité du turoctocog alfa pour la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques chez des patients avec une hémophilie A sévère préalablement traités par un autre concentré de facteur VIII et sans antécédent d'inhibiteur.

Les patients ont tous reçu un traitement prophylactique par turoctocog alfa à une dose initiale de 20 UI/kg puis 20 à 40 UI/kg un jour sur deux ou 20 à 50 UI/kg trois fois par semaine pour les adultes et adolescents (étude Guardian 1) et à 25 à 50 UI/kg tous les deux jours ou 25 à 60 UI/kg trois fois par semaine pour les enfants de moins de 12 ans (étude Guardian 3). En cas d'épisode hémorragique, la dose était adaptée afin d'obtenir un taux post-injection d'au moins 0,5 UI/mL chez les adultes et adolescents et calculée pour les enfants de moins de 12 ans selon la formule : poids (kg) x augmentation souhaitée du facteur VIII (UI/dL ou % de la normale) x 0,5 UI/kg.

Les études Guardian 1 et 3 ont inclus respectivement 150 adultes et adolescents âgés en moyenne de 28 ans et 63 garçons de moins de 12 ans, traités en prophylaxie pendant en moyenne 85 JCPA (journées cumulées en présence d'antigène) chez les adultes/adolescents et 58 JCPA chez les enfants de moins de 12 ans. Dans chacune de ces deux études, un tiers des patients n'ont pas eu d'épisodes hémorragiques. Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques par patient a été de 6,5 par an dans l'étude Guardian 1 et de 5,3 dans l'étude pédiatrique Guardian 3.

Les épisodes étaient majoritairement de sévérité légère à modérée. Un succès clinique a été obtenu pour 84,5 % des épisodes hémorragiques dans l'étude Guardian 1 (efficacité hémostatique excellente pour 29,4 % des épisodes et bonne pour 55,1 %) et pour 94,3 % dans l'étude Guardian 3 (efficacité hémostatique excellente pour 55,3 % des épisodes et bonne pour 39 %). Turoctocog alfa a été inefficace pour environ 2 % des épisodes.

L'étude de suivi, Guardian 2, toujours en cours, a inclus 189 patients des études Guardian 1 et 3, traités en prophylaxie par turoctocog alfa selon le même schéma d'étude. En septembre 2012, un quart des patients n'ont pas eu d'épisodes hémorragiques. Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques par an a été de 3,1 par patient avec toutefois des pourcentages hétérogènes entre classes d'âge. Il en était de même pour les pourcentages de succès cliniques avec un pourcentage moyen de 88,3 %.

Dans l'ensemble de ces études, l'efficacité hémostatique a été évaluée en situation chirurgicale pour 16 patients au total et le succès clinique a été de 100 %.

En ce qui concerne la tolérance, l'incidence de survenue d'un inhibiteur était nulle dans les deux études de phase III Guardian 1 et 3, et dans l'étude de suivi Guardian 2. Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable lié au turoctocog alfa était de 8 %, avec principalement des réactions au site d'injection, une fièvre et une élévation du taux d'enzymes hépatiques. Aucun des 17 événements indésirables graves, dont un décès, n'a été rattaché au turoctocog alfa.

D'un point de vue méthodologique, plusieurs points amènent à discuter la place de NOVOEIGHT dans la stratégie thérapeutique et la transposabilité de ces résultats à la population ciblée dans l'indication. Ce sont :

- l'absence de comparateurs actifs,
- la non-inclusion de patients traités uniquement à la demande,
- l'inclusion de patients sans antécédent d'inhibiteur,
- l'inclusion de patients uniquement prétraités par un autre facteur VIII ; la transposabilité de ces résultats aux sujets non préalablement traités est discutée, en l'absence de résultats dans cette population, à ce stade du développement clinique de la spécialité (cf. rubrique 08.4 « Programme d'études » avec l'étude Guardian 4).

08.4 Programme d'études

L'étude Guardian 4 (3809), de même schéma que les précédentes, a débuté en septembre 2012 afin d'étudier l'efficacité et la tolérance du turoctocog alfa chez les patients hémophiles A sévères non préalablement traités par un concentré de facteur VIII. Cette étude s'inscrit dans le cadre des recommandations de l'EMA⁹. En octobre 2013, 13 patients ont déjà été inclus. Elle devrait s'achever en juin 2018.

Un plan de gestion de risque a été validé par l'EMA en août 2013. Il comportera un suivi de l'évaluation de la tolérance du turoctocog alfa (développement d'inhibiteurs, réactions allergiques ou d'hypersensibilité) et s'attachera à apporter des informations chez les sujets âgés, chez les patients non préalablement traités, les patients infectés par le VIH ou par le virus de l'hépatite C, atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, les patients ayant une hémophilie A mineure à modérée, les femmes (y compris enceinte ou allaitante), le traitement des inhibiteurs par l'induction de tolérance immune. Une étude post-autorisation non interventionnelle, de surveillance de la tolérance est prévue dans le cadre de ce plan de gestion de risque. Elle étudiera l'incidence de survenue des inhibiteurs, les événements indésirables, l'efficacité hémostatique pour la prise en charge des épisodes hémorragiques et le taux annualisé des épisodes hémorragiques. Le rapport final de cette étude est attendu pour août 2018.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme. Cette prise en charge est globale et doit être adaptée à chaque patient en fonction du contexte clinique et biologique par un médecin spécialiste dans les maladies hémorragiques.

Le traitement de première intention de l'hémophilie A est substitutif et repose sur l'administration de concentrés de facteur VIII de coagulation. Selon les recommandations, ils peuvent être administrés :

- en curatif (traitement « à la demande ») lors de la survenue d'un accident hémorragique non contrôlable par les moyens hémostatiques locaux ou ne relevant pas d'un traitement par la desmopressine ou l'acide tranexamique,
- en prévention des saignements : en prophylaxie primaire chez les enfants hémophiles sévères avant l'âge de deux ans et avant la survenue de la deuxième hémarthrose, en prophylaxie secondaire (à long terme ou périodique) après la survenue de la deuxième hémarthrose, ou en cas de chirurgie ou d'actes invasifs (selon la sévérité et le risque hémorragique attendu)¹⁴.

En l'absence d'études cliniques comparatives et compte tenu du stade de développement clinique de la spécialité (résultats de l'étude Guardian 2 à long terme et de l'étude Guardian 4 chez les patients naïfs de traitement non disponibles), la spécialité NOVOEIGHT fait partie des concentrés de facteur VIII de première intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie A.

¹⁴ Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide – Affection Longue Durée. Haute Autorité de Santé. 2007

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'hémophilie A est une maladie génétique hémorragique constitutionnelle de transmission récessive liée à l'X et résultant d'un déficit en facteur de coagulation VIII. Elle se caractérise principalement par des hémorragies articulaires (hémarthroses) et musculaire (hématomes) spontanées ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme. Cette pathologie est généralement grave, pouvant menacer le pronostic vital.

► NOVOEIGHT est un traitement de substitution à visée curative (traitement des saignements) ou prophylactique (obtention d'un taux résiduel suffisant pour prévenir les hémorragies spontanées ou en prévision d'une intervention chirurgicale).

► Le rapport efficacité/effets indésirables de NOVOEIGHT est important.

► Cette spécialité fait partie des concentrés de facteur VIII de première intention dans le traitement de l'hémophilie A.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à l'administration de NOVOEIGHT.

► Impact sur la santé publique :

Malgré la gravité de l'hémophilie A, le poids de cette maladie peut être considéré comme faible du fait de sa rareté.

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 Santé Publique et plan national maladies rares 2011-2014).

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact direct de NOVOEIGHT sur la morbi-mortalité par rapport à celui des autres traitements existants, y compris en termes de développement d'anticorps inhibiteurs. Compte tenu de ces éléments, il n'est pas possible de prédire avec assurance que NOVOEIGHT permettra d'améliorer la couverture du besoin identifié de santé publique, notamment en termes de survenue d'anticorps inhibiteurs, complication majeure du traitement substitutif actuellement.

Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

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 sur la santé publique pour la spécialité NOVOEIGHT.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NOVOEIGHT est important dans l'indication « Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) » de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

NOVOEIGHT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A, par rapport aux autres facteurs VIII de coagulation disponibles.

010.3 Population cible

Selon les données du réseau FranceCoag de 2013, 5 007 patients suivis en France atteints d'une hémophilie A sont susceptibles de recevoir du facteur VIII et constituent la population cible de NOVOEIGHT.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.