

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 janvier 2006

ADVATE 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon(s) en verre de 1 500 UI - 1 flacon(s) en verre de 5 ml avec matériel(s) de perfusion(s) avec 1 seringue(s) avec 2 tampon(s) alcoolisé(s) avec 2 pansement(s) : 564 938-9

ADVATE 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon(s) en verre de 1 000 UI - 1 flacon(s) en verre de 5 ml avec matériel(s) de perfusion(s) avec 1 seringue(s) avec 2 tampon(s) alcoolisé(s) avec 2 pansement(s) : 564 937-2

ADVATE 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon(s) en verre de 500 UI - 1 flacon(s) en verre de 5 ml avec matériel(s) de perfusion(s) avec 1 seringue(s) avec 2 tampon(s) alcoolisé(s) avec 2 pansement(s) : 564 936-6

ADVATE 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon(s) en verre de 250 UI - 1 flacon(s) en verre de 5 ml avec matériel(s) de perfusion(s) avec 1 seringue(s) avec 2 tampon(s) alcoolisé(s) avec 2 pansement(s) : 564 934-3

Laboratoire BAXTER

Facteur VIII recombinant (octocog alfa)

Liste I. Médicament à prescription restreinte : soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé. ADVATE figure sur la liste visée à l'article L. 5126-4 du code de la Santé publique et peut ainsi être rétrocédé au public par les pharmacies à usage intérieure des établissements de santé et pris en charge par l'assurance maladie.

Date de l'AMM initiale (procédure européenne centralisée) : 3 mars 2004.

Date du rectificatif d'AMM pour l'extension d'indication chez les enfants de moins de 6 ans : 21 décembre 2004.

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription : inscription aux Collectivités dans le cadre d'une utilisation d'ADVATE chez l'enfant de moins de 6 ans.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Facteur VIII recombinant (octocog alfa)

1.2. Originalité

Facteur VIII recombinant produit sans addition de protéines animales ni humaines.

1.3. Indications

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

ADVATE ne contient pas de facteur Willebrand en quantité pharmacologiquement active, par conséquent il n'est pas indiqué dans la maladie de Willebrand.

1.4. Posologie

La dose et la durée du traitement dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance de l'épisode hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

La dose de facteur VIII administrée est exprimée en Unités Internationales (UI), ramenées au standard de l'OMS pour les concentrés de facteur VIII. L'activité coagulante en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en UI (par rapport au Standard international du facteur VIII plasmatique).

Une UI d'activité coagulante du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans un ml de plasma humain normal. Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dl.

La posologie est déterminée à l'aide de la formule suivante : nombre d'unités (UI) nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) x 0,5. Cf. le tableau du RCP qui peut servir de guide pour les posologies lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgie :

Pour le traitement prophylactique au long cours des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, les posologies habituelles sont de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel à des intervalles de 2 à 3 jours.

Chez les patients de moins de 6 ans, les doses recommandées sont de 20 à 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel 3 à 4 fois par semaine.

Patients avec inhibiteur : l'apparition d'inhibiteur anti-facteur VIII doit être surveillée chez les patients, si le taux d'activité coagulante plasmatique du facteur VIII souhaité n'est pas atteint ou si les épisodes hémorragiques ne sont pas contrôlés après administration d'une dose appropriée. Chez les patients présentant des titres élevés d'inhibiteur, il se peut que le traitement par facteur VIII ne soit pas efficace et qu'il faille envisager d'autres alternatives thérapeutiques. La prise en charge de tels patients doit être effectuée par des médecins spécialisés dans le traitement de l'hémophilie.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES
B02 : ANTIHEMORRAGIQUES
B02B : VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES
B02BD : FACTEURS DE LA COAGULATION SANGUINE
B02BD02 : FACTEURS VIII de COAGULATION

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont les spécialités à base de facteurs VIII de coagulation sanguine humain (indiqués chez l'enfant de moins de 6 ans) :

-> d'origine recombinante :

- HELIXATE NEXGEN
- KOGENATE BAYER
- RECOMBINATE
- REFACTO

-> d'origine plasmatique :

- FACTANE
- MONOCLATE P

Note. HEMOFIL M n'est plus commercialisé.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES (dans l'extension d'indication)

L'extension d'indication d'ADVATE dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les enfants de moins de 6 ans ayant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) repose sur les résultats d'une étude clinique (étude 060101).

On ne dispose d'aucune étude ayant comparé entre eux et en termes d'efficacité ou de sécurité d'emploi (notamment immunogénicité) les différents médicaments à base de facteurs VIII (chez l'adulte et chez l'enfant).

3.1. Efficacité

L'étude 060101 est une étude non comparative et multicentrique.

Il s'agit d'une phase II/III réalisée chez des enfants ayant un déficit congénital sévère ou modérément sévère (facteur VIII \leq 2% à l'inclusion) et avec pour objectif :

- d'une part d'obtenir des données de pharmacocinétique et d'évaluer la sécurité d'emploi à court terme d'une dose unique de 50 +/- 5 UI/kg d'ADVATE administrée en perfusion intraveineuse (résultats non commentés dans cet avis) ;
- d'autre part d'évaluer l'immunogénicité, l'efficacité hémostatique et la tolérance d'ADVATE dans le cadre d'une utilisation en prévention ou d'un traitement à la demande. Les enfants devaient avoir été préalablement traités (« PTPs¹ ») pendant au moins 50 jours par un facteur VIII. La posologie d'ADVATE a été variable et déterminée par l'investigateur. Le protocole prévoyait que les enfants poursuivent le traitement durant au moins 50 jours ou soient traités pendant au moins 6 mois. Sont présentés ici des résultats intermédiaires. La période de participation des patients à ce stade de l'évaluation varie entre 2 et 18 mois.

54 enfants ont été inclus dans l'étude (1 fille et 53 garçons). Les enfants ayant une hypersensibilité connue à RECOMBINATE ou une quantité d'inhibiteur anti-facteur VIII détectable n'ont pas été inclus dans l'étude.

Résultats

L'âge des enfants était compris entre 1 et 5 ans, l'âge moyen étant de 3,1 ± 1,45 ans. La répartition des enfants en fonction de l'âge a été la suivante :

- 24 enfants (44,4%) étaient âgés de moins de 3 ans,
- 6 enfants étaient âgés de 3 ans,
- 12 enfants (22,2%) étaient âgés de 4 ans,
- 12 enfants (22,2%) étaient âgés de 5 ans.

L'étude de pharmacocinétique réalisée en application des « guidelines européens » (chez 53 enfants) a permis de déterminer les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant de moins de 6 ans. On ne dispose pas d'étude de pharmacocinétique réalisée en pédiatrie pour les autres facteurs VIII recombinants.

Les résultats confirment ceux observés dans la pratique quotidienne : récupération et demi-vie inférieures à celles de l'adulte, dispersion des valeurs d'un patient à l'autre.

¹ PTPs : Previously treated paediatric patients.

Analyse d'efficacité (résultats intermédiaires)

Elle ne porte que sur les 40 patients (sur les 53 patients inclus) ayant effectué au moins une des visites de contrôles. Parmi ces 40 patients, 30 ont eu des épisodes hémorragiques.

Le schéma thérapeutique des 30 enfants ayant présenté des épisodes hémorragiques était le suivant :

- 7 patients étaient traités par un traitement prophylactique standard seulement,
- 13 patients étaient traités par un traitement prophylactique modifié seulement,
- 2 patients ont un traitement à la demande,
- 6 patients étaient traités par un traitement prophylactique standard puis un traitement modifié,
- 1 patient était traité par un traitement prophylactique modifié puis un traitement standard,
- 1 patient était traité à la demande puis un traitement prophylactique modifié.

Le schéma thérapeutique des 10 enfants ne présentant pas d'épisode hémorragique était le suivant :

- 4 patients étaient traités par un traitement prophylactique standard seulement,
- 5 patients traités par un traitement prophylactique modifié seulement,
- 1 patient a reçu un traitement à la demande.

Traitement de l'épisode hémorragique

Sur les 234 épisodes hémorragiques, 210 épisodes (concernant 28 patients) ont été traités par ADVATE. Les 24 autres (concernant 2 patients) n'ont pas nécessité de traitement par ADVATE.

Pour les 210 épisodes traités, la dose moyenne d'ADVATE administrée par épisode a été de 43,9 UI/kg.

194 épisodes parmi les 210, ont été résolus avec 1 ou 2 injections. Les autres ont été résolus après 3 ou 4 injections.

Qualité de la réponse hémostatique :

La qualité de la réponse hémostatique a été jugée comme excellente/bonne pour 194 (92,4%) des épisodes hémorragiques traités.

Aucun échec au traitement n'a été mis en évidence.

Nombre médian de nouveaux épisodes hémorragiques par patient et par an

Le nombre médian d'épisodes hémorragiques par an pour chaque type de traitement a été le suivant :

- 2,85 épisodes hémorragiques par an pour un traitement prophylactique standard (n = 18)
- 2,31 épisodes hémorragiques par an pour un traitement prophylactique modifié (n = 25)
- 20,07 épisodes hémorragiques par an pour un traitement à la demande (n = 4)

Les patients traités par un traitement prophylactique standard ou un traitement prophylactique modifié ont présenté un nombre d'événements hémorragiques inférieur à celui des patients traités à la demande.

Interventions chirurgicales

Au cours de l'étude, 3 patients ont dû subir une intervention chirurgicale², dont 2 ont été considérées comme mineures.

La qualité de la réponse hémostatique pendant et après une intervention chirurgicale a été mesurée par une échelle à 4 niveaux (excellent, bon, acceptable ou pas de réponse),

Les évaluations per-opératoires ont été rapportées comme bonnes/excellentes chez les 3 patients opérés.

La qualité de la réponse hémostatique en postopératoire a été jugée comme bonne/excellente pour 2 des patients opérés, cette évaluation n'a pas été effectuée pour le 3ème patient.

Aucun épisode hémorragique n'a été rapporté en postopératoire.

² retrait d'un port-a-cath, retrait d'un port implantable et circoncision, et excision d'un kyste oculaire.

En conclusion, 234 épisodes hémorragiques sont survenus chez 30 des 40 enfants ayant fait l'objet de l'analyse intermédiaire. 210 épisodes hémorragiques (28 patients) ont nécessité un traitement par ADVATE.

La qualité de la réponse hémostatique a été considérée comme excellente ou bonne pour 92,4% des épisodes hémorragiques (épisodes résolus avec 1 à 2 injections).

On peut noter que la proportion de patients en prophylaxie (92,5%) a été supérieure à celle observée dans la population française (environ 60% dans le réseau France Coag³).

Les données cliniques lors d'une intervention chirurgicale sont limitées.

3.2. Effets indésirables

L'analyse des données de pharmacovigilance recueillies à l'échelon mondial pendant les 15 premiers mois de commercialisation d'ADVATE a permis d'estimer le taux d'incidence de développement d'un inhibiteur à 0.038 par million d'unités distribuées (données présentées par la laboratoire). Ces cas sont survenus essentiellement chez des patients n'ayant jamais été traités « PUPs »⁴. Les données cliniques lors d'une intervention chirurgicale sont limitées.

La tolérance d'ADVATE a été évaluée dans l'étude chez 53 enfants de moins de 6 ans ayant reçu au moins une perfusion d'ADVATE. La dose cumulative par enfant a été de 2 570,9 UI/kg. 3 698 perfusions ont été effectuées. Aucun effet indésirable n'a été attribué à ADVATE dans le cadre de l'étude pédiatrique.

Chez 40 patients pédiatriques (âgés de moins de 6 ans) ayant fait l'objet d'un diagnostic d'hémophilie A sévère à modérément sévère (facteur VIII \leq 2%) et précédemment exposés à des concentrés de facteur VIII depuis plus de 50 jours, aucune incidence d'inhibiteur n'a été détectée. Ces résultats ont été observés après 26 jours d'exposition.

Compte tenu de la faible taille de l'effectif de cette étude, il n'est pas possible d'apprécier le risque d'apparition d'anticorps anti-facteur VIII. Une revue récente sur ce sujet a conclu d'une part qu'il n'était pas possible actuellement de différencier les différents facteurs VIII recombinants entre eux, et d'autre part que ce risque n'était pas différent de celui observé avec les produits d'origine plasmatisque⁵.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'ADVATE dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez des enfants âgés de moins de 6 ans ayant une hémophilie A ont été évaluées au vu des résultats intermédiaires d'une étude clinique non comparative (40 enfants traités et évalués, dont 28 traités pour des épisodes hémorragiques). Selon ces données, ADVATE a permis de résoudre près de 94% des saignements en 1 ou 2 injections et a permis de réduire de 8 à 10 fois ce risque en prophylaxie. Ces résultats sont superposables à ceux obtenus avec les autres facteurs VIII recombinants. De même, le risque de survenue d'inhibiteurs ne semble pas différent de celui des autres médicaments à base de facteur VIII.

³ France COAG : dispositif national de suivi des hémophiles.

⁴ PUPs : Previouly untreated patients.

⁵ Review of recombinant Factor VIII (FVIII) products and inhibitor development. Advate, Kogenate Bayer/Helixate NexGen, Kogenate/Helixate, Recombinate, ReFacto. European Medicines Agency. Post-Authorization Evaluation of Medicines for Human Use. London, 18 October 2005.

Dans l'extension d'indication chez l'enfant de moins de 6 ans :

4.1. Service médical rendu

L'hémophilie A est responsable d'hémorragies sévères pouvant entraîner des manifestations cliniques invalidantes.

ADVATE entre dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif.

ADVATE est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses : les autres médicaments à base de facteurs VIII.

Intérêt en termes de santé publique :

Malgré la gravité des épisodes hémorragiques chez les patients de moins de 6 ans atteints d'hémophilie A, le fardeau induit par ces situations cliniques, rares à l'échelle populationnelle, est faible.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de la spécialité ADVATE sur la morbi-mortalité par rapport aux autres médicaments à base de facteur VIII recombinants.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ADVATE.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'ADVATE chez l'enfant de moins de 6 ans est important.

Le service médical rendu par les spécialités ADVATE est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ADVATE peut être utilisé désormais chez les enfants de moins de 6 ans ayant une hémophilie A, comme les autres médicaments à base de facteurs VIII recombinants.

Les spécialités ADVATE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) chez l'enfant de moins de 6 ans par rapport aux autres médicaments à base de facteurs VIII recombinants.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Une prise en charge globale du patient hémophile A est nécessaire.

Le traitement substitutif fait appel aux facteurs VIII d'origine plasmatisque ou recombinant.

Le risque viral étant théoriquement⁶ réduit avec ADVATE, sa prescription chez de très jeunes patients pourrait être privilégiée en prophylaxie. Cependant, les données cliniques disponibles n'ont pas étayé cette hypothèse à ce jour. De plus, il n'est pas établi que son utilisation représente un avantage en termes de réduction du risque d'apparition d'inhibiteurs par rapport aux autres médicaments à base de facteurs VIII.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, les spécialités ADVATE représentent donc une alternative à la prescription des autres facteurs VIII recombinants.

4.4. Population cible

La population cible d'ADVATE est définie par les enfants de moins de 6 ans ayant une hémophilie A (formes essentiellement modérées ou sévères) et nécessitant un traitement par un facteur VIII (en excluant les enfants présentant des taux d'inhibiteurs élevés).

L'hémophilie est une maladie rare⁷. On ne dispose pas de donnée permettant de connaître le nombre de patients de moins de 6 ans ayant un déficit congénital en facteur VIII et susceptibles de recevoir ADVATE pour traiter ou prévenir des épisodes hémorragiques (en excluant les enfants présentant des taux d'inhibiteurs élevés).

Selon les estimations du laboratoire et l'avis des experts, la population cible serait de l'ordre de 250 à 300 patients hémophiles sévères âgés de moins de 6 ans (formes modérées ou sévères).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication chez les enfants de moins de 6 ans.

⁶ Rappel de l'A.S.M.R attribuée à ADVATE lors de la demande d'inscription aux Collectivités : « les spécialités ADVATE sont 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 » (Avis de la Commission de transparence du 16 juin 2004).

⁷ En France, l'incidence de l'hémophilie est de 1/10 000 naissances ou 1/5 000 naissances de garçons (Orphanet). L'incidence de l'hémophilie A sévère est de 1/16000 naissances de garçons . La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ 5 000 patients parmi lesquels près de 80% présentent une hémophilie A, soit environ 4 000 patients (Pernod, 2002).