

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

EQWILATE (facteur von Willebrand + facteur VIII de coagulation humain)



Intérêt clinique important dans la maladie de von Willebrand mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique.



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans l'hémophilie A.

L'essentiel

- ▶ EQWILATE a l'AMM dans la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale, dans la prophylaxie et le traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale chez des patients de ≥ 6 ans ayant une maladie de von Willebrand, et lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiquée.
- ▶ Dans la maladie de von Willebrand, l'efficacité hémostatique de EQWILATE n'a pas été différente de celle de VONCENTO ou WILSTART, WILFACTIN. Les données ne permettent pas de comparer ces médicaments entre eux.
- ▶ Dans l'hémophilie A, l'intérêt de l'association de facteur von Willebrand au facteur VIII n'est pas démontré ; de ce fait EQWILATE n'a pas de place par rapport aux concentrés purifiés de facteur VIII dans cette indication.

Stratégie thérapeutique

Maladie de von Willebrand

- Les épisodes hémorragiques peuvent être traités par des concentrés de facteur von Willebrand (FVW) lorsque la desmopressine ne peut être utilisée, soit principalement en cas de maladie de type 2 et 3 et chez quelques patients de type 1. L'administration de facteur von Willebrand permet notamment de normaliser les taux de Facteur VIII dosé par méthode chromométrique (FVIII:C) quelques heures après la première injection. L'administration d'un concentré associant FVW et FVIII permet une normalisation immédiate du taux de FVIII:C. Le choix entre l'administration d'un concentré de FVW seul et un concentré associant FVW et facteur VIII repose sur le contexte clinique et le degré d'urgence de la normalisation de l'hémostase.
- Un traitement prophylactique au long cours avec des concentrés associant FVW et FVIII ou un concentré de facteur von Willebrand seul peut être envisagé chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie de von Willebrand incluant des hémorragies récurrentes localisées à des sites critiques (hémorragies gastro-intestinales, hémarthroses, épistaxis récurrents chez les enfants).

Hémophilie A

- Le traitement de l'hémophilie A vise à contrôler précocement et/ou prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme. Le traitement de 1^{ère} intention est substitutif et repose sur l'administration de concentrés de facteur VIII de coagulation. Ils peuvent être administrés :
 - en traitement curatif, « à la demande », lors de la survenue d'un accident hémorragique non contrôlable par les hémostatiques locaux ou ne relevant pas d'un traitement par la desmopressine ou l'acide tranexamique,
 - en traitement préventif :
 - en prophylaxie primaire : elle concerne les enfants hémophiles sévères avant 2 ans et la survenue de la 2^e hémarthrose,
 - en prophylaxie secondaire (à long terme ou périodique) après la survenue de la 2^e hémarthrose,
 - en prévention des saignements en cas de chirurgie ou d'actes invasifs (selon la sévérité et le risque hémorragique attendu).

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Maladie de von Willebrand

EQWILATE, comme VONCENTO et WILSTART, est une association de FVW et FVIII qui représente un traitement de 2^e intention en cas de contre-indication ou d'inefficacité de la desmopressine uniquement chez les patients âgés d'au moins 6 ans.

En prophylaxie au long cours et en comparaison à WILFACTIN (FVW seul), EQWILATE comme VONCENTO permet avant tout de simplifier la prise en charge des patients à l'initiation du traitement d'un épisode hémorragique ou en préopératoire chez les patients avec un taux spontanément bas de FVIII (type 3 et de nombreux type 2), situations dans lesquelles il est nécessaire d'ajouter du FVIII au WILFACTIN pour la première injection.

Hémophilie A

EQWILATE n'a pas de place dans la prise en charge de l'hémophilie A, compte tenu de l'absence de démonstration de l'intérêt d'associer du FVW au FVIII et de l'existence de nombreux concentrés de haute pureté en FVIII. En cas d'incertitude diagnostique devant un déficit en FVIII, quand un traitement à visée hémostatique s'avère nécessaire (contexte d'urgence notamment chirurgical et/ou de diagnostic différentiel difficile entre hémophilie A et maladie de von Willebrand), son intérêt n'est pas établi.

Données cliniques

Maladie de von Willebrand

- EQWILATE a été évalué dans 5 études prospectives non comparatives, ayant inclus un total de 102 patients de plus de 6 ans.
- En prévention des saignements dans un contexte chirurgical, l'efficacité d'EQWILATE repose essentiellement sur 1 étude ayant inclus des patients âgés d'au moins 12 ans. L'efficacité hémostatique globale a été considérée comme un succès pour 96,7% des interventions programmées évaluées (n=29/30). Chez les enfants de moins de 12 ans, l'efficacité en prophylaxie chirurgicale a été évaluée de façon exploratoire dans une seconde étude, au cours de 10 interventions mineures. L'efficacité globale a été jugée « excellente » dans 9 cas et « bonne » dans 1 cas.
- En traitement des saignements et la prophylaxie au long cours, l'efficacité d'EQWILATE a été évaluée comme critère de jugement secondaire dans quatre études, chez des patients de 5 à 77 ans. En traitement à la demande, l'efficacité hémostatique a été évaluée chez 62 patients au cours de 1 269 saignements, essentiellement d'intensité mineure à modérée. Selon l'étude, le traitement par EQWILATE a été considéré comme un succès dans 85% (étude principale) à 100% des cas.
- En prophylaxie des saignements à long terme, l'efficacité a été évaluée post-hoc, selon un score global clinique, chez 9 patients traités sur de courtes durées (25 à 51 jours d'exposition cumulée). L'investigateur a jugé l'efficacité « excellente » pour l'ensemble de ces patients.

Hémophilie A

- EQWILATE a été évalué dans 5 études prospectives non comparatives, ayant inclus 81 patients hémophiles sévères non préalablement traités.
- En traitement à la demande des saignements, les données reposent essentiellement sur une étude, la seule ayant utilisé une échelle de score global prédéfinie. L'efficacité hémostatique globale a été jugée « excellente » dans 52,7% des cas et bonne dans 41,8% des cas (n=35 patients, 857 saignements). L'efficacité clinique en prophylaxie au long cours est peu documentée (n=4 patients).
- Ces études, non comparatives ne permettent pas d'apprécier l'intérêt de ce produit par rapport aux concentrés de facteur VIII.

Dans les deux indications, le profil de tolérance de EQWILATE est celui des autres concentrés de facteurs VIII et/ou de FVW. Les effets indésirables à surveiller sont l'apparition d'inhibiteurs du FVIII et/ou du FVW, la survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une thrombose.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière

Intérêt du médicament

Maladie de von Willebrand

- Le service médical rendu* par EQWILATE est important
- EQWILATE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistant) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital

Hémophilie A

- Le service médical rendu* par EQWILATE est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 11 juillet 2018 (CT-16745)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »