

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

REFIXIA (nonacog bêta pégol), facteur anti-hémophilique (facteur IX)



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans l'hémophilie B en raison d'incertitudes sur les conséquences à long terme de l'accumulation de PEG dans les tissus

L'essentiel

- REFIXIA a l'AMM dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie B à partir de 12 ans.
- Il s'agit d'un facteur IX à demi-vie prolongée par le biais de la conjugaison à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kD. Les deux FIX à demi-vie prolongée déjà disponibles sont dépourvus de PEG.
- En l'état actuel des connaissances, on ne peut exclure les potentiels risques à long terme liés à l'accumulation des molécules de PEG dans les tissus, en particulier dans les plexus choroïdes.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de première intention de l'hémophilie B est substitutif et repose sur l'administration de concentrés de facteur IX (FIX) de coagulation. Ils peuvent être administrés :
 - en curatif, « 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 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).
- La prophylaxie au long cours est le traitement de référence chez l'enfant hémophile sévère. Il n'existe pas de consensus sur la place de la prophylaxie chez l'adulte.
- Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
Aucune étude n'a comparé REFIXIA aux deux autres concentrés de FIX à demi-vie prolongée déjà disponibles (ALPROLIX et IDELVION).
La présence de PEG dans ce concentré de FIX pose des difficultés pour le dosage du FIX en routine, comme avec les autres FIX (interférences avec les réactifs), d'autant plus problématique dans un contexte d'urgence.
REFIXIA n'a pas de place dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B.

Données cliniques

- REFIXIA a été principalement évalué dans deux études de phase III non comparatives ayant inclus des patients âgés d'au moins 12 ans préalablement traités et atteints d'une forme modérée à sévère d'hémophilie B.
- REFIXIA a fait la démonstration de son efficacité pour la prophylaxie à long terme des saignements à la dose de 40 UI/kg une fois par semaine sur une durée de 52 semaines. Chez les patients âgés de 13 à 65 ans évalués (n=26), le taux annualisé médian d'hémorragies a été de 1,04 IC95% [0,00 ; 4,01]. Les données suggèrent que la posologie de 40 UI/kg proposée en prophylaxie dans le RCP pourrait être excessive pour de nombreux patients.
- En traitement à la demande, le taux de succès global de REFIXIA pour traiter les hémorragies a été de 95% (n=135/143 saignements), avec 98% des hémorragies traitées avec une ou deux injections. Les épisodes hémorragiques mineurs ou modérés ont été traités avec 40 UI/kg de REFIXIA, ceux sévères par 80 UI/kg.

- Dans l'étude ayant évalué REFIXIA au décours de chirurgies majeures, l'efficacité hémostatique a été jugée excellente ou bonne pour l'ensemble des interventions évaluées (n=13). Deux patients ont nécessité des transfusions en période péri-opératoire.
- Aucune de ces études n'a comparé l'efficacité ou la tolérance de REFIXIA à celles d'un autre facteur IX, conventionnel ou à longue demi-vie. L'efficacité de REFIXIA semble au moins comparable (avis d'expert).
- Il n'a pas été observé d'anticorps inhibiteurs ou d'événement thromboembolique au cours des études cliniques ayant inclus un total de 115 patients préalablement traités ayant cumulé jusqu'à 174 jours d'exposition à REFIXIA (78% d'entre eux ont été exposés au moins à 50 jours et 42% au moins à 100 jours). Un cas d'hypersensibilité grave imputé à REFIXIA a été rapporté au cours d'une première injection.
- REFIXIA est le premier FIX contenant une particule PEG, de 40 kDa, et donc le seul FIX pour lequel il existe des incertitudes quant à une éventuelle toxicité des dépôts de PEG dans l'organisme, tout particulièrement au niveau du plexus choroïde, au terme de nombreuses années de traitement. Bien que ce risque soit particulièrement préoccupant pour les plus jeunes enfants, à un stade précoce de leur développement, on ne peut écarter tout risque pour l'enfant de plus de 12 ans (neurogenèse toujours en cours), ni même pour l'adulte. Les incertitudes qui existent sur l'impact à long terme de ces dépôts, d'autant que REFIXIA est un traitement chronique à doses élevées, ont conduit l'EMA à refuser l'AMM chez les enfants de moins de 13 ans.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de six mois.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par REFIXIA est insuffisant.
- 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 31 janvier 2018 (CT-16400) 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 »