

AVIS DE LA COMMISSION

16 juin 2004

ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon + 1 flacon kit d'injection

ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon + 1 flacon kit d'injection

ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon + 1 flacon kit d'injection

ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon + 1 flacon kit d'injection

Laboratoires BAXTER

octocog alfa (facteur VIII de coagulation recombinant)

Liste I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de six mois.

La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

Date de l'AMM : 03 mars 2004 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

octocog alfa (facteur VIII de coagulation recombinant)

1.2. Originalité

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

1.3. Indication

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

Le traitement doit être instauré sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie.

La dose et la durée de traitement substitutif 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)

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

La quantité et la fréquence d'administration d'ADVATE doivent être adaptées à la réponse clinique de chaque individu. Dans certaines circonstances (présence d'un faible titre d'inhibiteurs), des doses plus importantes que les quantités calculées à l'aide de la formule peuvent être nécessaires.

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.

(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

- B : Sang, organes hématopoïétiques
- 02 : Antihémorragiques
- B : Vitamine K et autres hémostatiques
- D : Facteurs de coagulation sanguine
- 02 : Facteur VIII de coagulation sanguine humain cryodesséché recombinant

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Facteurs VIII d'origine plasmatique :
 - FACTANE
 - HEMOFIL M
 - MONOCLATE-P
- Facteurs VIII recombinants :
 - HELIXATE NexGen
 - KOGENATE Bayer
 - RECOMBINATE
 - REFACTO

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Quatre études (069901, 060102, 069902 et 060101) ont évalué la pharmacocinétique ainsi que l'efficacité et la tolérance (incluant l'immunogénicité) d'ADVATE

3.1. Paramètres pharmacocinétiques

- Une étude (partie 1 de l'étude 069901) contrôlée, randomisée, a inclus 56 patients hémophiles précédemment traités par facteur VIII et âgés de plus de 10 ans. L'étude a comparé ADVATE à RECOMBINATE, sur des critères pharmacocinétiques. Elle a démontré la bioéquivalence entre les deux médicaments.
- Une étude (partie 3 de l'étude 069901) contrôlée, randomisée, a inclus 55 patients hémophiles précédemment traités par facteur VIII et âgés de plus de 10 ans. L'étude a comparé les lots pilote et commercial d'ADVATE, sur des critères pharmacocinétiques. Elle a démontré la bioéquivalence des deux types de lot.
- Une étude (partie 1 de l'étude 060102) non comparative a inclus 19 patients hémophiles précédemment traités par facteur VIII et âgés de plus de 10 ans. L'ensemble des patients avait été traité pendant au moins 75 jours par ADVATE dans le cadre de l'étude 069901. Cette étude a montré une similitude des paramètres pharmacocinétiques avant et après 75 jours de traitement par ADVATE.

- Une étude (060101) non comparative a inclus 14 enfants âgés de moins de 6 ans présentant au moins 50 jours d'exposition à un facteur VIII. Une analyse intermédiaire montre que les paramètres pharmacocinétiques sont semblables à ceux des études chez l'adulte.

3.2. Efficacité hémostatique

- Partie 2 de l'étude 069901.
 - Etude ayant inclus 107 patients hémophiles précédemment traités par facteur VIII, âgés de plus de 10 ans et ayant déjà au moins 75 jours d'exposition à ADVATE.
 - Le traitement administré a consisté en 1 à 4 injections de 25-40 UI/kg/semaine d'ADVATE, pour une durée d'au moins 75 jours d'exposition.
 - Les critères principaux de jugement ont été le nombre d'injections nécessaires à la résolution de l'épisode hémorragique et la qualité de la réponse hémostatique.
 - Sur les 510 épisodes hémorragiques observés, 411 (81%) ont nécessité une injection et 62 (12%) ont nécessité deux injections. La qualité de la réponse hémostatique a été jugée excellente/bonne dans 439 (86%) cas et modeste dans 61 (12%) des cas.
- Partie 2 de l'étude 060102
 - Etude ayant inclus 27 patients ayant participé à l'étude 069901, n'ayant pas reçu d'autres facteurs VIII depuis la fin de l'étude et n'ayant pas développé d'inhibiteur pendant cette période.
 - Le traitement administré a consisté en 3 à 4 injections de 25-40 UI/kg/semaine d'ADVATE pour une durée d'au moins 75 jours d'exposition.
 - Les critères principaux de jugement ont été le nombre d'injections nécessaires à la résolution de l'épisode hémorragique et la qualité de la réponse hémostatique.
 - Sur les 51 épisodes hémorragiques observés, 44 (86%) ont nécessité une seule injection. La qualité de la réponse hémostatique a été jugée excellente/bonne dans 32 (63%) des cas et modeste dans 17 (33%) des cas
- Etude 069902
 - Etude ayant inclus 10 patients hémophiles A sévères âgés de plus de 10 ans, précédemment traités par facteur VIII.
 - Son objectif a été de montrer l'efficacité, en prophylaxie chirurgicale, d'un traitement pré- et post-opératoire par ADVATE. La dose de charge visait à augmenter le taux de facteur VIII entre 60 et 100% (interventions dentaires) et 80 et 100% (chirurgie)
 - Les critères principaux de jugement ont été la qualité de la réponse hémostatique au cours l'opération et après, la perte réelle de sang, le délai de retrait du drain et la posologie journalière d'ADVATE.
 - L'efficacité hémostatique d'ADVATE en situation chirurgicale a été jugée bonne à excellente dans 100% des cas.

Le Comité des spécialités pharmaceutiques de l'EMA n'a pas indiqué l'utilisation d'ADVATE aux enfants de moins de 6 ans, ni aux patients non traités antérieurement par facteur VIII.

3.3. Effets indésirables

- Durant les études cliniques, un total de 27 effets indésirables non graves a été rapporté. Les effets indésirables fréquents ont été : dysgueusie, maux de tête et vertiges (2%) et bouffées de chaleur (1,4%)
- Au cours de ces essais, un inhibiteur de faible titre a été observé chez un des 114 patients traités (2,4 UB selon le test de Bethesda modifié) après 26 jours d'exposition. Il n'existe pas de données sur des patients non préalablement traités.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est élevé.

ADVATE est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par ADVATE est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'hémophilie A est une maladie de transmission héréditaire selon un mode récessif lié au sexe, due à un déficit en facteur VIII.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les hémorragies survenant au niveau des articulations et des muscles. Leur gravité et leur fréquence dépendent de l'importance du déficit.

Une prise en charge globale du patient hémophile est nécessaire. Le traitement substitutif fait appel aux facteurs VIII d'origine plasmatique ou recombinant.

4.4. Population cible

En France, l'incidence de l'hémophilie est de 1/10 000 naissances ou 1/5 000 naissances de garçons (Orphanet).

La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ 5000 patients parmi lesquels près de 80% présentent une hémophilie A, soit environ 4 000 patients (Pernod, 2002)

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.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription