

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2005

FEIBA 500 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable
Poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) avec aiguilles, une
seringue à usage unique (polypropylène) et un nécessaire d'injection. CIP : 562 102-0

FEIBA 1 000 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable
Poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) avec aiguilles, une
seringue à usage unique (polypropylène) et un nécessaire d'injection. CIP : 562 077-6

Laboratoire BAXTER

Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière.

Date de l'AMM initiale : 29 mars 2000

Date du rectificatif d'AMM (extension d'indication) : 18 juin 2004.

Le 18 juin 2004, l'utilisation possible de FEIBA à domicile a été reconnue dans l'AMM pour le traitement des hémophiles congénitaux et une extension d'indication a été délivrée dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII.

Motif de la demande : modifications des conditions d'inscription.

Demande d'inscription aux Collectivités dans l'extension d'indication.

FEIBA est inscrit depuis le 23 avril 2001 sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII.

1.2. Originalité

FEIBA est un concentré de facteurs du complexe prothrombique activé qui apporte les facteurs de coagulation II, VII, IX, X activés et non activés.

Il s'agit d'un mélange d'origine plasmatique.

1.3. Indications

Ce médicament est indiqué :

- dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients "forts répondeurs" ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ;
- en cas d'échec par le Facteur VIIa, dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophilie B), chez les patients "forts répondeurs" ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX.
- **dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII** (extension d'indication).

1.4. Posologie

La posologie est indépendante du titre de l'anticorps du patient.

Quels que soient le type et la sévérité de l'hémorragie, la posologie recommandée est dans tous les cas de 80 U/kg 2 à 3 fois/jour sans dépasser 240 U/kg par 24 heures et 100 U/kg par injection.

• Dans le cas des hémorragies graves : le traitement nécessite une surveillance clinique et biologique attentive avec en particulier, pour les hémorragies non extériorisées, le contrôle régulier de la NFS.

• Dans le cas d'interventions chirurgicales : l'administration sera faite immédiatement avant l'intervention puis toutes les 8 heures jusqu'à la cicatrisation.

L'expérience avec FEIBA chez les patients présentant une hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII est limitée aux interventions chirurgicales mineures.

Surveillance du traitement

Le plus souvent, les résultats des tests de coagulation ne sont pas corrélés aux résultats cliniques, et par conséquent, ne peuvent être utilisés que de façon limitée pour la surveillance du traitement. Toutefois, le raccourcissement du temps de Quick est un indicateur de l'effet biologique sur la coagulation. Pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection ne doit pas être inférieur à 8 secondes.

Mode d'administration

Le produit doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution avec le diluant fourni (selon les modalités décrites dans le paragraphe « instructions pour l'utilisation et la manipulation »).

FEIBA doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse lente sans dépasser un débit de 2 U/kg/min.

FEIBA peut être utilisé à domicile avec une efficacité et une tolérance comparables à celles

des traitements effectués en milieu hospitalier¹. Le traitement à domicile permet de traiter précocement les épisodes hémorragiques ce qui augmente les chances de leur résolution plus rapide et diminue les risques de séquelles.

La possibilité d'utiliser FEIBA à domicile peut être envisagée pour le traitement des hémorragies mineures à modérées (hémarthroses, hématomes ou saignements cutanéo-muqueux) ou les traitements préventifs, en accord avec le Centre de Traitement Régional de l'Hémophilie qui assure le suivi du patient et dans les conditions suivantes :

- une formation à l'auto-traitement doit avoir été dispensée au patient par le Centre de Traitement Régional des Hémophiles ;
- le patient doit avoir été jugé apte par le Centre de Traitement Régional des Hémophiles à se traiter ou à se faire traiter à domicile ;
- le traitement à domicile doit être réalisé en étroite collaboration avec le Centre de Traitement Régional des Hémophiles au sein duquel le patient est suivi ;
- au-delà de la 4^e injection ou de 3 jours de traitement, le patient doit contacter le Centre de Traitement Régional des Hémophiles qui le suit ;
- toutes les injections de FEIBA doivent être notées sur le carnet de l'hémophile et rapportées au médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie du Centre de Traitement Régional des Hémophiles.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

Dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII :

2.1. Classement ATC 2005

B	: SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES
B02	: ANTIHEMORRAGIQUES
B02B	: VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES
B02BD	: FACTEURS DE LA COAGULATION SANGUINE
B02BD03	: Complexe prothrombique activé.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison : complexe prothrombique activé : néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Facteur du complexe prothrombique activé :

- facteur VII recombiné activé (rVIIa) :
 - NOVOSEVEN 60 KUI (1,2 mg), poudre et solvant pour solution injectable
 - NOVOSEVEN 120 KUI (2,4 mg), poudre et solvant pour solution injectable
 - NOVOSEVEN 240 KUI (4,8 mg), poudre et solvant pour solution injectable

NOTE. Un épisode hémorragique peut être traité par de très fortes doses de F. VIII ou IX. Le F. VIII de porc² peut être utilisé pour les cas d'inhibiteurs du F. VIII n'ayant pas d'activité croisée avec celui du porc, mais sa disponibilité n'est envisageable que dans le cadre d'une ATU nominative.

¹ Sur la base de données recueillies chez 67 hémophiles congénitaux, dont 65 hémophiles A et 2 hémophiles B, pour 1 143 épisodes hémorragiques ou événements traités par FEIBA lors de 1 079 séquences thérapeutiques, dont 720 (67 %) effectués à domicile. Cf. RCP du 18 juin 2004.

² Sultan Y. L'hémophilie A et B. Encyclopédie Orphanet. Janvier 2002.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII, on ne dispose pas d'étude ayant comparé NOVOSEVEN à FEIBA. L'intérêt de FEIBA, dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale avec hémophilie acquise n'a été évalué que sur la base de données rétrospectives concernant :

- pour l'expérience française : 19 patients,
- pour l'expérience américaine : 34 patients.

3.1. Efficacité

3.1.1. L'expérience française

Elle repose sur un recueil rétrospectif mené auprès de centres de traitement de l'hémophilie et a porté sur plus de 10 ans : de mars 1990 à novembre 2001.

L'efficacité a été appréciée en tenant compte du résultat clinique et de la durée du traitement. Elle a été évaluée sur une échelle comportant les degrés suivants :

- Aucune efficacité : absence de réponse clinique
- Insuffisante : évolution nécessitant le recours à un traitement complémentaire
- Modérée : évolution lentement favorable, sans recours à un traitement complémentaire
- Satisfaisante ou très satisfaisante : nette amélioration
- Excellente : disparition des symptômes

La tolérance a été évaluée sur une échelle à trois degrés : bonne, moyenne, mauvaise.

Au total, 19 patients ont été inclus dans l'étude : 13 hommes et 6 femmes, âgés en moyenne de 72 ans avec des extrêmes allant de 48 à 86 ans. L'apparition d'hémophilie acquise a été associée à une autre pathologie chez 11 de ces patients.

Le taux résiduel de Facteur VIII, connu chez 14 des 19 patients a été :

- < 1% dans 6 cas
- < 10% dans 13 cas
- > 10% dans un seul cas

Le titre maximum d'auto-anticorps anti-Facteur VIII a varié de 9 à 3 000 UB, avec un titre moyen de 242 UB. La présence d'anticorps anti-Facteur VIII porcin a été rapportée pour 4 patients.

Les 19 patients ont été traités à l'occasion de 44 séquences, dont 11 épisodes hémorragiques à localisations multiples.

Le type et la localisation de ces épisodes ont été les suivants :

- Hémarthrose : 7
- Hématome : 39
- Hémorragie sévère (gastro-intestinale) : 6
- Hémorragie cutanéomuqueuse mineure (plaie superficielle) : 1

Par ailleurs, 2 chirurgies mineures ont été réalisées sous FEIBA.

Pour 9 patients, une association de FEIBA à divers médicaments a été rapportée, notamment des corticoïdes, du cyclophosphamide et des immunoglobulines destinés à l'éradication de l'inhibiteur.

Chaque séquence thérapeutique a nécessité 1 à 40 injections de FEIBA, la moyenne étant de 8 injections et la médiane de 5,5 injections. Le nombre d'injections a été supérieur à 16 pour seulement 4 séquences thérapeutiques (9% des cas).

La durée de traitement a varié de 1 à 17 jours. Elle a été en moyenne de 4 jours (médiane : 3,5 jours). Elle a été supérieure à 10 jours dans seulement 4% des cas.

Résultats d'efficacité

Les données d'utilisation de FEIBA en France recueillies pendant plus de 10 ans ont montré une efficacité « satisfaisante » à « très satisfaisante » dans 89% des cas et une bonne tolérance.

Résultats d'efficacité – Expérience française

Efficacité	N	%
Excellente/très satisfaisante	15	34
Satisfaisante	24	55
Modérée	2	4,5
Insuffisante	2	4,5
Nulle	1	2

L'efficacité a été jugée « insuffisante » chez deux patients ayant :

- hématome volumineux rétropéritonéal, malgré l'injection de 175 U/kg/j pendant 5 jours. L'évolution a été favorable sous facteur VIII porcin.
- hématome volumineux du bras, malgré l'injection de 104 U/kg/j pendant 2 jours. L'évolution a été favorable sous facteur VIII porcin.

FEIBA a été inefficace chez un patient ayant un hématome du psoas traité par 3 injections en une journée (240 U/kg/j). L'évolution a été favorable sous facteur VIII porcin.

3.1.2 L'expérience américaine

Elle repose sur un recueil rétrospectif de données issues de 3 centres américains. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de FEIBA en première intention dans l'hémophilie acquise. Seuls les patients traités par FEIBA en première intention ou ayant été traités par facteur VIII humain avant FEIBA ont été inclus dans l'étude.

Les événements hémorragiques ont été classés en 2 catégories : sévères (chute du taux d'hémoglobine $\geq$ 3g/dl, transfusion sanguine, hémorragies oculaires, intracrâniennes ou rétropéritonéales) ou modérées (tout autre type d'hémorragie).

La réponse au traitement a été évaluée à 24, 48 et 72 heures après l'administration de FEIBA :

- réponse complète au traitement : contrôle total ou réduction substantielle de l'hémorragie
- pas de réponse : absence de contrôle de l'hémorragie

Au total, 34 patients ont été inclus. L'âge moyen des patients était de 57,5 ans (extrêmes : 26-82 ans).

Le titre médian d'inhibiteur de facteur VIII humain était de 63,5 UB (extrêmes : 22-1314).

Les épisodes hémorragiques ont été considérés comme sévères pour 21 patients et modérés pour 13 patients.

FEIBA a été administré, toutes les 8 à 12 heures, à la dose de 75 U/kg pour 29 patients et 100 U/kg pour 5 patients.

Le nombre médian d'injections par épisode a été de 10 chez les patients à hémorragie sévère et 6 chez les patients à hémorragie modérée.

Parmi les 34 patients, 29 ont reçu un traitement immunosuppresseur.

Résultats d'efficacité

Parmi les 21 patients ayant eu une hémorragie sévère, 2 ont eu une réponse complète après 24 heures, 8 après 48 heures et 6 patients à 72 heures.

Au total, 76% des patients à hémorragie sévère ont eu une réponse complète.

Parmi les 13 patients à hémorragie modérée, le taux de réponse complète a été de 100% avec une durée médiane de réponse à 36 heures.

Résultats d'efficacité – Expérience américaine

	Hémorragies modérées	Hémorragies sévères	p
Nombre de patients	13 (38%)	21 (62%)	
Nombre médian de perfusions de FEIBA par épisode	6	10	0.001
Réponse complète	100%	76%	
Temps médian jusqu'à la réponse complète	36h	48h	0.001

Note. Deux patients ont subi un échange plasmatique important suivi d'un traitement à haute dose de facteur VIII humain et d'injections de facteur VIII porcin, avant d'atteindre une réponse complète.

3.2. Effets indésirables

3.2.1 L'expérience française

La tolérance a été jugée bonne chez 17 patients sur 19.

Un patient, chez qui l'efficacité était jugée insuffisante, a présenté un risque de CIVD avec activation biologique de la coagulation motivant l'arrêt du traitement.

Dans le second cas, une phlébite est survenue sur la veine saphène 26 jours après la dernière injection de FEIBA, l'imputabilité à FEIBA a été jugée douteuse.

3.2.2 L'expérience américaine

Aucun effet indésirable sévère lié à FEIBA n'a été rapporté chez les 34 patients.

Note. Trois patients sont décédés du fait pour l'un d'une hémorragie incontrôlée mais non attribuable à un échec thérapeutique de FEIBA.

3.2.3 Données de pharmacovigilance

Une étude³ a fait le point sur les effets indésirables spontanément rapportés avec FEIBA au cours de dix années, qu'ils soient publiés ou non.

De janvier 1990 à décembre 1999, l'équivalent d'environ 400 000 perfusions « standard » de FEIBA (soit $1,18 \cdot 10^9$ unités) ont été administrées à l'échelon mondial.

Pendant la même période, 16 effets indésirables de type thrombotique ont été rapportés, soit 4,05 pour 100 000 administrations : coagulation intra-vasculaire disséminée (7 cas), infarctus du myocarde (5 cas), embolies pulmonaires (2 cas), thrombose (2 cas).

Trois des 16 patients avaient une hémophilie acquise. Des facteurs de risque de thrombose existaient chez 13 sur 16 (81%) des patients.

Une étude⁴ suggère que le risque de complications thrombotiques associées à Feiba serait plus faible que ceux associés à NOVOSEVEN (« Thrombotic AEs were significantly more frequent in rFVIIa than FEIBA recipients (incidence rate ratio, 2.98; CI, 1.71-5.52) »). Cette étude

³ Ehrlich HJ., Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. Haemophilia 2002; 8: 83-90.

⁴ Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2004;2: 1700-1708.

s'appuie sur les notifications spontanées de la base de pharmacovigilance MedWatch de la Food and Drug Administration. Selon les auteurs de cette publication, ce risque serait très faible pour les deux médicaments. Cette étude a regroupé une population de patients hétérogènes, certains patients en situation hémorragique ayant été traités par NOVOSEVEN alors qu'ils ne présentaient pas de trouble de l'hémostase, par exemple. Par ailleurs, cette notion de moins bonne tolérance de NOVOSEVEN dans la même indication (avis d'expert). Ainsi au vu de ces données, il n'est pas possible de conclure à un risque thrombotique différent entre ces deux médicaments.

3.2.4 Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité FEIBA mentionne les effets indésirables suivants :

- réactions d'hypersensibilité de type allergique.
- relance anamnétique des anticorps anti-facteur VIII et anti-facteur IX, du fait de la présence de ces facteurs dans FEIBA.
- accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de posologies élevées et/ou chez des patients à risque thrombotique.
- signes biologiques et/ou cliniques de CIVD (immédiatement ou à distance) après injections de fortes doses de FEIBA (doses quotidiennes supérieures à 240 unités par kg), notamment répétées pendant plusieurs jours.
- rares cas d'infarctus du myocarde après administration de fortes doses et/ou administration prolongée et/ou chez des patients ayant des facteurs de risque prédisposants.

3.3. Conclusion

Les données ayant évalué l'intérêt de FEIBA dans le traitement des hémorragies chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII portent sur un nombre limité de patients, ce qui est lié notamment à la faible prévalence de cette affection.

Les données cliniques disponibles établissent l'efficacité de FEIBA dans le traitement des épisodes hémorragiques. Les données en situation chirurgicale sont très réduites. Les données de tolérance disponibles suggèrent que le profil de tolérance de FEIBA est comparable à celui de NOVOSEVEN, notamment pour le risque thrombotique.

En l'absence de données comparatives et sur la base des données de la littérature présentées, il semble que l'efficacité et la tolérance de FEIBA soient donc du même ordre que celles de NOVOSEVEN (avis d'experts).

Dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII :

4.1. Service médical rendu

L'hémophilie acquise est une maladie rare, engageant le pronostic vital. Deux populations prédominent dans les cas observés d'hémophilie acquise : les sujets âgés de plus de 50 ans (2/3 des cas) et les femmes en post-partum. Dans 80% des cas, l'hémophilie acquise peut se manifester par des complications hémorragiques dont la mortalité associée s'élèverait entre 7,9% et 22%.

Il s'agit d'un traitement à visée curative ou préventive, prescrit en situation d'urgence.

FEIBA peut-être prescrit en 1^{ère} première intention ou en alternative à NOVOSEVEN. Il existe des alternatives médicamenteuses (dont NOVOSEVEN).

Intérêt en termes de santé publique

Malgré la gravité de l'hémophilie acquise, le fardeau induit par cette maladie rare est faible.

Le besoin thérapeutique est en partie seulement couvert dans la mesure où les autres traitements disponibles (notamment NOVOSEVEN) peuvent s'avérer inefficaces chez certains patients. Il est donc utile de pouvoir disposer d'un moyen thérapeutique supplémentaire.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact sur la morbi-mortalité de FEIBA par rapport aux autres traitements (NOVOSEVEN).

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité FEIBA dans cette indication.

Dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII, le rapport efficacité/effets indésirables de FEIBA est important.

Le service médical rendu de FEIBA est important dans cette indication.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FEIBA représente un moyen thérapeutique supplémentaire dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII.

FEIBA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à NOVOSEVEN (ASMR V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des patients ayant une hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII a deux objectifs :

- 1- traiter en urgence les complications hémorragiques qui peuvent engager le pronostic vital des patients,.
- 2- éradiquer l'inhibiteur par un traitement immuno-suppresseur qui neutralise ou supprime la synthèse de l'anticorps. Ce traitement n'est pas débuté de façon systématique, dans la mesure où des rémissions spontanées sont possibles⁵.

Le traitement des épisodes hémorragiques fait appel à la prescription :

- d'un des deux médicaments qui court-circuitent le facteur VIII : l'un à base de Facteur VIIa (NOVOSEVEN) et l'autre à base de complexe prothrombique (FEIBA).
- d'une quantité importante de F. VIII, dont l'efficacité est limitée quand le titre de l'inhibiteur est élevé et qui est inefficace chez de nombreux patients. La desmopressine (MINIRIN) peut être envisagée pour élever le taux de facteur VIII notamment lorsque les taux d'inhibiteurs sont élevés (> 5 unité Bethesda) ou si l'hémorragie n'est pas maîtrisée avec les concentrés de facteur VIII humain.

Le choix entre les spécialités NOVOSEVEN et FEIBA dépend du contexte clinique, de la disponibilité des médicaments et des habitudes de prescription. On ne dispose pas d'étude ayant comparé FEIBA et NOVOSEVEN. Chacun de ces médicaments peut s'avérer inefficace chez certains patients⁶ et il est possible que les patients non répondeurs à l'un le soient à l'autre. FEIBA représente donc un moyen thérapeutique supplémentaire, dont la prescription peut-être envisagée en 1^{ère} intention ou en alternative au NOVOSEVEN.

4.4. Population cible

La population cible de FEIBA est définie par les patients ayant une hémophilie acquise par autoanticorps anti-FVIII relevant d'un traitement court-circuitant le facteur VIII pour un épisode hémorragique ou en situation chirurgicale.

Peu d'études ont été réalisées pour évaluer précisément l'incidence de l'hémophilie acquise. Les estimations les plus récentes se situent entre 1 et 1,5 cas par an pour 1 million d'individus⁷⁸, soit entre 60 et 90 patients par an en France.

Selon l'avis d'experts, environ 50% de ces patients seraient susceptibles de recevoir FEIBA (ou NOVOSEVEN), soit de l'ordre de 50 patients par an en France.

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 « le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII » (**extension d'indication**).

⁵ Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. Arch Intern Med 1987 ; 147: 1077-81.

⁶ Hay CRM. Acquired haemophilia. Clin Haematol 1998 ; 11: 287-303.

⁷ Collins. P. Population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. Br J Haematol 2004 ; 124 : 86-90.

⁸ Delgado J. Acquired haemophilia : review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. Br J Haematol 2003 ; 121 : 21-35.