



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
31 janvier 2018

Date d'examen par la Commission : 13 décembre 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 13 décembre 2017
a fait l'objet d'une audition le 31 janvier 2018.*

nonacog bêta pégol

REFIXIA 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 338 3 7)

REFIXIA 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 339 2 9)

REFIXIA 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 339 3 6)

Laboratoire NOVO NORDISK

Code ATC	B02BD04 (Antihémorragique - Facteur IX de la coagulation recombinant)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie B à partir de 12 ans (déficit congénital en facteur IX). »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<u>Insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale
ISP	Compte tenu : - de la gravité de l'hémophilie B et de sa faible prévalence (maladie rare), - de l'absence de réponse à un besoin médical en raison des potentiels risques à long terme liés à la présence de PEG dans les tissus, que l'on ne peut exclure en l'état actuel des connaissances, et qui n'existent pas pour les autres facteurs IX ayant l'AMM disponibles, - et malgré l'impact attendu sur la qualité de vie et l'organisation des soins en raison de l'allègement du schéma d'administration, REFIXIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	REFIXIA n'a pas de place dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée, France co-rapporteur) : 06/06/2017 L'AMM est soumise à : - l'obligation de mettre en place une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle afin d'étudier les effets potentiels à long terme des dépôts de PEG dans le plexus choroïde et les autres tissus/organes (cf. paragraphe 08.4), - un plan de gestion des risques (cf. paragraphe 08.2.4).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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. Statut de médicament orphelin abrogé en mai 2017.
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres hémostatiques B02BD Facteur de coagulation sanguine B02BD04 Facteur IX de coagulation sanguin recombinant

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité REFIXIA (nonacog bêta pégol) sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

REFIXIA est un nouveau concentré de facteur IX (FIX) recombinant humain indiqué dans la prise en charge de l'hémophilie B à partir de 12 ans.

REFIXIA est un facteur IX conjugué par liaison covalente à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa. Cette technologie de conjugaison permet de prolonger la demi-vie du FIX par rapport aux facteurs IX non modifiés, dits conventionnels, en retardant son élimination. Lors de l'activation de REFIXIA, le peptide d'activation contenant la fraction de polyéthylène-glycol de 40 kDa est clivé, libérant la molécule native de facteur IX activé.

L'allongement de la demi-vie vise à alléger le schéma d'administration, en particulier chez les jeunes enfants atteints d'une forme sévère d'hémophilie B, en diminuant le nombre d'injections hebdomadaires¹.

A ce jour, deux FIX recombinants à demi-vie prolongée ont déjà obtenu un avis favorable de la Commission pour leur inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités², mais ils ne sont pas encore commercialisés. L'allongement de leur demi-vie est obtenu par une technologie autre que la pégylation (fusion à une molécule d'albumine recombinante ou au fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1 recombinante).

La pégylation est une technologie déjà utilisée pour plusieurs médicaments, notamment pour des médicaments autorisés en pédiatre dans le traitement de l'hépatite C chronique ou de la

¹ D'après leurs RCP respectifs, chez les patients de plus de 12 ans : une injection par semaine pour REFIXIA, 1 injection tous les 7 à 10 jours pour IDELVION et ALPROLIX (voire 14 jours pour IDELVION), 2 à 3 injections par semaine pour les facteurs FIX dits conventionnels.

² IDELVION et ALPROLIX. SMR important et ASMR IV par rapport aux autres FIX disponibles. Avis de la Commission du 5 octobre 2016.

leucémie³. Néanmoins REFIXIA est le premier médicament contenant une particule PEG de 40 kDa destiné à être administré de façon répétée et au long cours à partir de 12 ans.

Les incertitudes liées à l'accumulation de PEG détecté dans les plexus choroïdes et les cellules épithéliales au cours des études chez l'animal, et l'absence d'expérience sur l'administration chronique des médicaments pégylés en pédiatrie ont conduit l'EMA à octroyer l'AMM uniquement chez les patients d'au moins 12 ans. Il s'agit actuellement du seul FIX dont l'AMM a été restreinte à cette population.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie B à partir de 12 ans (déficit congénital en facteur IX) ».

04 POSOLOGIE

« Patients non préalablement traités »

La sécurité et l'efficacité de REFIXIA chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies.

Surveillance du traitement

La surveillance de routine des taux d'activité du facteur IX à des fins d'ajustement posologique n'est pas nécessaire. Dans le programme d'essai clinique, aucun ajustement posologique n'a été réalisé. À l'état d'équilibre, des taux résiduels moyens d'activité de facteur IX supérieurs à 15 % ont été observés dans toutes les tranches d'âge.

En raison de l'interférence du polyéthylène-glycol (PEG) avec différents activateurs du TCA lors du test chromométrique en un temps, il est recommandé d'utiliser un dosage chromogénique (par exemple Rox Factor IX ou Biophen) lorsqu'une surveillance est nécessaire. Si aucun dosage chromogénique n'est disponible, il est recommandé d'utiliser un test chromométrique en un temps avec un réactif du TCA (par exemple Cephascreen) pouvant être utilisé avec REFIXIA. Les résultats du test chromométrique en un temps, pour les facteurs modifiés à longue durée d'action, sont connus pour être fortement dépendants du réactif du TCA et du standard de référence utilisés. **Avec REFIXIA, certains activateurs entraînent une sous-estimation de l'activité du facteur IX (30 % à 50 %), tandis que la plupart des réactifs à base de silice provoquent une forte surestimation de l'activité du facteur IX (plus de 400 %).** Par conséquent, l'utilisation de réactifs à base de silice doit être évitée. **Le recours à un laboratoire de référence est recommandé lorsqu'un test chromogénique ou un test chromométrique en un temps avec un réactif qualifié n'est pas disponible localement.**

Posologie

Le nombre d'unités de facteur IX administré s'exprime en Unités Internationales (UI) sur la base de la norme actuelle de l'OMS pour les produits contenant du facteur IX. L'activité coagulante du facteur IX dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à la norme internationale relative à la concentration plasmatique du facteur IX).

Prophylaxie

40 UI/kg de poids corporel une fois par semaine.

³ ONCASPAR et PEGINTRON.

Des ajustements de la dose et des intervalles d'administration peuvent être envisagés en fonction des taux de FIX atteints et des tendances hémorragiques individuelles. Les taux résiduels atteints avec le schéma posologique de 40 UI/kg par semaine sont résumés dans la rubrique 5.2.

Les patients en prophylaxie qui oublient une dose doivent administrer leur dose dès qu'ils constatent cet oubli, puis continuer la posologie habituelle à une fois par semaine. Ils ne doivent pas prendre une double dose.

Traitement à la demande

La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la localisation et de la sévérité de l'épisode hémorragique, voir le tableau 1 pour la posologie recommandée lors des épisodes hémorragiques.

Tableau 1. Traitement des épisodes hémorragiques avec REFIXIA

Intensité de l'hémorragie	Dose recommandée de Refixia en UI/kg	Recommandations posologiques
Début d'hémarthrose, d'hémorragie musculaire ou buccale. Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus étendus.	40	Une dose unique est recommandée.
Hémorragies sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.	80	Des doses supplémentaires de 40 UI/kg peuvent être administrées.

Chirurgie

La posologie et les intervalles d'administration en cas de chirurgie varient selon l'intervention et le protocole de l'établissement. Des recommandations générales sont fournies dans le tableau 2.

Tableau 2. Traitement en chirurgie avec REFIXIA

Type d'intervention chirurgicale	Dose recommandée en UI/kg de poids corporel	Recommandations posologiques
Chirurgie mineure dont extraction dentaire.	40	Des doses supplémentaires peuvent être administrées si besoin.
Chirurgie majeure.	80	Dose préopératoire.
	40	Envisager deux doses répétées de 40 UI/kg (de 1 à 3 jours d'intervalle) pendant la première semaine suivant l'intervention. Après la première semaine, en raison de la longue demi-vie de REFIXIA, la fréquence d'administration en post-opératoire peut passer à une fois par semaine jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et cicatrisation.

Population pédiatrique

Les doses recommandées chez les adolescents (12-18 ans) sont identiques à celles de l'adulte : 40 UI/kg de poids corporel. **La sécurité à long-terme de REFIXIA chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas encore été établie.**

L'hémophilie B est une maladie transmise selon un mode récessif, liée au sexe (chromosome X), et due à un déficit en facteur IX de coagulation. Elle survient essentiellement chez les garçons et est transmise par les femmes (dites conductrices). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un allongement du temps de coagulation et confirmé par le dosage du facteur IX (F-IX).

Les saignements les plus fréquents sont articulaires (hémarthroses) et musculaires (hématomes). Ils peuvent cependant toucher toutes les localisations en cas de traumatisme et le pronostic vital peut être engagé lorsqu'ils sont intracrâniens, digestifs, au niveau du cou ou intrapéritonéaux. Les hématomes musculaires peuvent se compliquer de compression nerveuse et entraîner la constitution de « pseudo-tumeur » en cas de chronicité, avec érosion des structures osseuses sous-jacentes. La survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation, peut conduire à une arthropathie hémophilique (lésions cartilagineuses et osseuses, destructrices et irréversibles), source d'un handicap important. L'arthropathie hémophilique est aujourd'hui peu fréquente.

La sévérité clinique de l'hémophilie dépend du taux plasmatique du facteur IX :

- les formes sévères (<1 UI/dL) sont caractérisées par des hémorragies spontanées fréquentes et des saignements excessifs à la suite de traumatismes mêmes mineurs, d'une chirurgie ou d'une extraction dentaire. Elles apparaissent très tôt, en général dans les deux premières années de vie ;
- les formes modérées (1-5 UI/dL) sont caractérisées par des hémorragies généralement provoquées (traumatismes même minimes, chirurgie, acte invasif) et rarement spontanées ;
- les formes mineures (6-40 UI/dL), silencieuses au quotidien, sont caractérisées par des saignements anormaux post-traumatiques ou post-chirurgicaux (blessures, chirurgie, extraction dentaire), mais sans hémorragies spontanées.

Selon les données du Réseau FranceCoag de mai 2017⁷, parmi les 1 313 patients hémophiles B suivis en France, 28 % ont une forme sévère, 28 % une forme modérée et 44 % une forme mineure.

L'évolution de l'hémophilie sévère non traitée est mortelle dans l'enfance ou l'adolescence. Peu ou insuffisamment traitée, la répétition des hémarthroses et des hématomes aboutit à un handicap moteur très invalidant associant raideurs, déformations articulaires et paralysies. L'évolution est d'autant plus favorable que le patient reçoit une thérapie substitutive précoce et bien adaptée à sa situation clinique. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme (notamment crânien ou abdominal) ou chirurgie, si des mesures appropriées ne sont pas mises en œuvre pour contrôler le saignement.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme, et plus particulièrement de prévenir ou de ralentir l'apparition de l'arthropathie hémophilique. Cette prise en charge est basée, à ce jour, sur le traitement substitutif : administration intraveineuse de concentrés de facteur IX pour traiter ou prévenir les saignements. Ces concentrés s'administrent « à la demande », lors d'un accident hémorragique, ou bien en prophylaxie de façon continue, intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale.

⁴ Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. Rapport AFSSAPS. 2006.

⁵ Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). 2ème édition. 2012.

⁶ Recommandations COMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement de l'Hémophilie et des autres déficits en protéines de la coagulation). Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. 2006

⁷ Source : <http://www.francecoag.org>.

Chez les enfants présentant une hémophilie sévère, le traitement prophylactique est le traitement de référence, qui a pour principal inconvénient son poids thérapeutique. La prophylaxie consiste en des injections préventives de facteur, mono- ou pluri-hebdomadaires, dès la 1^{ère} ou la seconde hémarthrose de préférence. Il est recommandé d'instaurer une prophylaxie selon des modalités définies⁸ et de la poursuivre au moins jusqu'à la fin de la croissance.

Chez certains patients adultes la prophylaxie peut être indiquée pour limiter l'aggravation d'une arthropathie existante et améliorer la qualité de vie, mais l'intérêt de la prophylaxie systématique n'est pas établi.

Depuis la forte réduction du risque de transmission de maladies infectieuses, le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FIX est la complication la plus sévère du traitement, qui se manifeste par une réponse clinique au traitement insuffisante. Les inhibiteurs sont plus fréquents dans les formes sévères et se manifestent dans la majorité des cas au cours des 50 premières expositions aux concentrés de facteur, le risque étant plus élevé au cours des 20 premiers jours de traitement. La survenue d'inhibiteurs est plus rare dans l'hémophilie B que dans l'hémophilie A. On estime qu'environ 1 à 9 % des patients atteints d'hémophilie B sévère développent des inhibiteurs contre 25 à 30 % des patients atteints d'hémophilie A sévère.

Une corrélation entre l'apparition d'un inhibiteur du facteur IX et des réactions allergiques a été rapportée dans la littérature. Les patients avec inhibiteur du facteur IX peuvent présenter un risque plus élevé d'anaphylaxie.

L'apparition d'inhibiteurs a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie. En cas d'épisode hémorragique chez les patients avec inhibiteurs, l'utilisation de concentrés de facteur de coagulation VII activé ou de concentré de complexes prothrombiques activés (agents dits « by-passant ») peut être une alternative. Néanmoins ces traitements dont l'objectif est de court-circuiter la voie endogène de la coagulation ont une efficacité plus aléatoire, sont potentiellement thrombogènes et il n'existe pas de marqueur biologique de suivi de leur efficacité. En cas d'hémophilie sévère avec inhibiteur, il est donc recommandé d'instaurer rapidement un protocole d'induction de tolérance immune (ITI) pour tenter d'éradiquer les anticorps inhibiteurs chez les patients nouvellement immunisés.

De nombreux FIX sont actuellement disponibles en France, recombinants (rFIX) obtenus par génie génétique pour les plus récents ou d'origine plasmatique (pdFIX). En dehors du risque d'inhibiteurs, l'une des principales problématiques liées au traitement de l'hémophilie B sévère et parfois de l'hémophilie modérée est la contrainte thérapeutique liée aux injections intraveineuses répétées chez les enfants sous prophylaxie. Deux FIX à demi-vie prolongée permettant d'alléger les schémas d'administration ont désormais une AMM⁹.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les traitements substitutifs disponibles. Cependant, il est à noter que les facteurs IX à demi-vie prolongée ne sont pas encore mis à disposition.

⁸ Recommandations COMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement de l'Hémophilie et des autres déficits en protéines de la coagulation). Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. 2006.

⁹ IDELVION et ALPROLIX, malgré un avis favorable à l'inscription de la commission de la Transparence du 5 octobre 2016 ne sont toujours pas commercialisés.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres concentrés de facteur IX indiqués **dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques dans l'hémophilie B.**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Facteurs IX recombinants					
BENEFIX (nonacog alfa) <i>Pfizer</i>	Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX). Indiqué chez les patients dans <u>toutes les tranches d'âge.</u>	18/07/2007 et 06/03/2013 (complément de gamme)	Important	-	Oui
RIXUBIS (nonacog gamma) <i>Baxalta</i>		16/09/2015	Important	ASMR V	Oui
ALPROLIX¹⁰ (eftrenonacog alfa) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>		05/10/2016	Important	ASMR IV	Non
IDELVION¹⁰ (albutrepenonacog alpha) <i>CSL Behring</i>		05/10/2016	Important	ASMR IV	
Facteurs IX d'origine plasmatique					
BETAFACT <i>LFB Biomedicaments</i>	Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).	24/06/2009 (inscription complément de gamme)	Important	ASMR V	Oui
MONONINE <i>CSL Behring</i>		-	Important	-	Oui
OCTAFIX <i>Octapharma</i>		07/05/2003 (inscription)	Important	ASMRV	Oui
		03/09/2008 (extension d'indication <6 ans)	Important	ASMR V	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

En dehors de l'Union Européenne, REFIXA est à ce jour autorisé aux Etats-Unis et en Suisse chez les patients de tous âges. REFIXA est pris en charge en Autriche, en Suisse aux Pays-Bas et au Danemark.

¹⁰ Ces deux concentrés de facteur IX ont une demi-vie prolongée par fusion à une molécule protéique (albumine recombinante ou au fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1 recombinante).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cette demande d'inscription s'appuie sur les données issues d'études cliniques ayant évalué REFIXIA chez des patients âgés de 12 à 65 ans **préalablement traités par FIX** et atteints d'une **d'hémophilie B sévère ou modérée** (taux de facteur FIX $\leq 2\%$) :

- une étude pivot de phase III non comparative ayant évalué REFIXIA en prophylaxie à long terme et en traitement à la demande (étude PARADIGM 2) ;
- une étude pivot de phase III non comparative ayant évalué une prophylaxie par REFIXIA au décours d'une chirurgie (étude PARADIGM 3) ;
- une étude d'extension des études de phase III ci-dessus (PARADIGM 4).

Dans le cadre de cette évaluation, l'étude de pharmacocinétique versée (PARADIGM 1) ainsi que celle menée chez l'enfant < 12 ans (AMM refusée) ne seront pas détaillées. L'étude PARADIGM 1 a notamment permis d'établir que la demi-vie de ce nouveau FIX était supérieure à celle des FIX conventionnels non modifiés, qu'ils soient plasmatiques ou recombinants. Les propriétés pharmacocinétiques de REFIXIA issues de cette étude sont présentées dans le RCP.

08.1 Efficacité

8.1.1 Efficacité en prophylaxie à long terme et en traitement à la demande : étude PARADIGM 2^{11,12}

8.1.1.1 Méthodologie

Type d'étude	Etude de phase III, multicentrique (32 centres dans 10 pays dont la France) randomisée, prospective, réalisée entre avril 2011 et avril 2013.
Objectifs	Evaluer l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance du nonacog bêta pégol dans le traitement des épisodes hémorragiques à la demande et en prophylaxie à long terme.
Population étudiée	Patients atteints hémophilie B sévère ou modérément sévère (activité du FIX $\leq 2\%$), âgés de 12 à 65 ans, préalablement traités par un concentré de FIX et sans inhibiteurs.
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - patients masculins âgés de 13 à 70 ans atteints d'hémophilie B sévère ou modérément sévère (activité du FIX $\leq 2\%$), - patients préalablement traités par un concentré de FIX pendant au moins 150 jours. Principaux critères de non-inclusion : - Antécédent connu d'inhibiteurs du facteur IX ou - Taux d'inhibiteurs du facteur IX $\geq 0,6$ UB, - Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation autres que l'hémophilie B - Antécédents de thrombose artérielle, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, - ALAT > 3 fois la valeur supérieure de la normale (LSN), - créatinine > 1,5 fois la valeur supérieure de la normale (LSN), - Traitement immunomodulateur ou chimiothérapie.

¹¹ Collins PW, Young G, Knobe K et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial.

¹² Negrier C, Young G, Abdul Karim F et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials. Haemophilia. 2016;22(4):507-13.

Schéma de l'étude	<pre> graph LR A[Screening N=86 12 échec de screening] --> B[Bras à la demande, n=15] A --> C[Randomisation n=59] C --> D[Bras prophylaxie 10U/kg par semaine, n=30] C --> E[Bras prophylaxie 40U/kg par semaine, n=29] B --> F[Extension Paradigm 4] D --> F E --> F </pre> Timeline: 26 semaines (prophylaxie), 52 semaines (traitement à la demande)										
Groupes de traitement	- En prophylaxie, REFIXIA était administré 1x/semaine (tous les 7 jours $\pm$ 24h) à la dose de 10 UI/kg ou 40 UI/kg. - Pour tous les patients de l'étude, en cas d'épisode hémorragique, une dose de nonacog bêta pégol était administrée en fonction de l'intensité de l'épisode hémorragique: - intensité faible à modérée : une dose de 40 UI/kg, - intensité sévère : une dose de 80 UI/kg. Les doses maximales du nonacog bêta pégol étaient de 200 UI/kg/24h et de 80 UI/kg/h. La durée de l'étude était de 52 semaines pour la prophylaxie et 26 semaines pour le traitement à demande.										
Critère de jugement principal	Le critère principal de l'étude était un critère de tolérance : incidence des inhibiteurs du facteur IX définie par un titre $\geq$ 0,6 UB.										
Principaux critères secondaires d'efficacité	Critères d'efficacité secondaires confirmatoires (testés selon une séquence hiérarchique prédéfinie pour s'assurer du contrôle du risque alpha) : <u>Traitement des épisodes hémorragiques</u> : l'efficacité hémostatique était évaluée à l'aide d'une échelle à quatre scores (cf. tableau ci-après) : - les scores « excellent » et « bon » étaient considérés comme un succès, - les scores « moyen » et « faible » étaient considérés comme un échec. <u>Prophylaxie</u> : nombre d'épisodes hémorragiques par patient au cours du traitement. <table border="1" data-bbox="373 1211 1417 1518"> <thead> <tr> <th colspan="2">Echelle d'évaluation de l'efficacité hémostatique de REFIXIA</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Excellente</td><td>Soulagement total de la douleur et/ou amélioration nette des signes objectifs de saignement dans les 8h après une seule injection</td></tr> <tr> <td>Bonne</td><td>Soulagement notable de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement dans les 8h après une injection unique</td></tr> <tr> <td>Modérée</td><td>Probable et/ou léger effet bénéfique dans les 8h après la première injection et nécessité de plusieurs injections dans les 8h</td></tr> <tr> <td>Faible</td><td>Aucune amélioration ou aggravation des symptômes dans les 8h après deux injections</td></tr> </tbody> </table> Autres critères secondaires : nombre d'épisodes hémorragiques par type de saignements (spontanés et traumatiques) et par localisation (articulations, articulations cibles) dans chaque groupe du groupe prophylaxie, nombre d'injections nécessaires par épisode hémorragique, tolérance.	Echelle d'évaluation de l'efficacité hémostatique de REFIXIA		Excellente	Soulagement total de la douleur et/ou amélioration nette des signes objectifs de saignement dans les 8h après une seule injection	Bonne	Soulagement notable de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement dans les 8h après une injection unique	Modérée	Probable et/ou léger effet bénéfique dans les 8h après la première injection et nécessité de plusieurs injections dans les 8h	Faible	Aucune amélioration ou aggravation des symptômes dans les 8h après deux injections
Echelle d'évaluation de l'efficacité hémostatique de REFIXIA											
Excellente	Soulagement total de la douleur et/ou amélioration nette des signes objectifs de saignement dans les 8h après une seule injection										
Bonne	Soulagement notable de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement dans les 8h après une injection unique										
Modérée	Probable et/ou léger effet bénéfique dans les 8h après la première injection et nécessité de plusieurs injections dans les 8h										
Faible	Aucune amélioration ou aggravation des symptômes dans les 8h après deux injections										
Nombre de sujets nécessaires	Du fait de la faible incidence de la maladie, le nombre de patients à inclure a été calculé pour permettre une bonne évaluation du critère principal sur les recommandations de l'EMA¹³, un échantillon de 50 patients avec 50 jours d'exposition a donc été retenu.										
Analyses statistiques	Populations analysées : Deux populations ont été définies : Full Analysis Set (population FAS) et Safety Analysis Set (population SAS de la tolérance). Ces 2 populations sont identiques et comprenaient l'ensemble des patients exposés au nonacog bêta pégol.										

¹³ Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. European Medicines Agency. 2011.

Evaluation du critère principal :

Le critère d'évaluation principal de l'étude était l'incidence des anticorps neutralisant (inhibiteurs) du facteur IX au titre $\geq 0,6\text{UB}$. Il a été considéré comme acceptable la possibilité d'observer un nombre de patients présentant un inhibiteurs d'au plus 2%, correspondant à la détection d'au plus 1 patient avec inhibiteurs parmi 50 patients recevant un traitement en prophylaxie. En considérant un intervalle de confiance unilatéral à 97,5%, la borne supérieure de l'intervalle de confiance ne devait pas dépasser 10,7%. Sous ces conditions, la puissance statistique pour démontrer cette hypothèse était de 73,5%.

Evaluation des critères secondaires confirmatoires :

Ces critères étaient testés si et seulement si l'évaluation sur le critère principal était positive. Les tests étaient réalisés selon l'ordre de séquence suivant :

1. Réponse hémostatique évaluée par une échelle à quatre scores. Une approche de non-infériorité a été effectuée. Un succès de traitement était validé si la borne inférieure de l'IC était de plus de 65%, mais un succès de 80% était souhaité.
 2. Nombre d'épisodes hémorragiques par patient au cours du traitement en prophylaxie
- Pour comparer la dose de 10 UI/kg et 40 UI/kg, un modèle de régression de Poisson a été utilisé avec la dose comme facteur et la durée de traitement comme offset.

En accord avec les données de la littérature et les experts, un nombre de 12 épisodes hémorragiques par an était considéré comme habituel pour les patients recevant un traitement à la demande. Ainsi une efficacité clinique significative de la prophylaxie était conclue si moins de 4,8 épisodes hémorragiques par an étaient observés, soit une réduction de 60% des saignements $((1-0,6) \times 12 = 4,8)$. Par conséquent, la borne supérieure de l'intervalle de confiance devait être $< 4,8$.

La première évaluation de l'efficacité du traitement prophylactique était réalisée chez les patients à la dose de 40 UI/kg/semaine. Si la dose de 40 UI/kg montrait une efficacité sur la réduction du taux de saignement en prophylaxie, le test hiérarchique pouvait être effectuée à la dose de 10 UI/kg

8.1.1.2 Résultats

Caractéristiques des patients inclus :

Au total, 74 patients inclus ont reçu au moins une perfusion de REFIXIA. Parmi eux 67 ont terminé l'étude :

- 54 dans le groupe prophylaxie :
 - 28 patients dans le groupe 10 UI/kg une 1 fois par semaine,
 - 26 patients dans le groupe 40 UI/kg une fois par semaine
- 13 patients dans le groupe traitement à la demande.

Les patients étaient âgés en moyenne de 31 ans (13 à 65 ans). La majorité des patients étaient d'origine caucasienne (65,5%). Environ 80% des patients avaient un taux de FIX $< 1\%$ et 20% un taux compris entre 1 et 2%. Une arthropathie était présente pour 65% des patients inclus dans les groupes prophylaxie.

Avant l'inclusion, 54% des patients étaient traités par un FIX recombinant et 46% par un FIX d'origine plasmatique. Environ 53% recevaient une prophylaxie au long cours, les autres étaient uniquement traités à la demande.

Sorties d'étude

Au total 7 patients sont sortis de l'étude prématurément, aucun en raison d'un événement indésirable. Un patient est sorti en raison de l'inefficacité du traitement (groupe traitement à la demande).

Efficacité de la prophylaxie à long terme

Parmi les 59 patients recevant un traitement en prophylaxie à la dose de 10 ou 40 UI/kg hebdomadaire, près de 70% des patients ont rapporté un total de 202 saignements :

- 83% dans le groupe à 10 UI/kg,
- 55% dans le groupe à 40 UI/kg.

Le taux médian annualisé des saignements (TAH médian) chez les patients traités par REFIXIA a été inférieur dans le groupe recevant la dose la plus élevée :

- 2,93 saignements par an (IC95% [0,99 - 6,02]) dans le groupe 10 UI/kg,
- 1,04 saignements par an (IC95% [0,00 - 4,00]) dans le groupe 40 UI/kg.

Conformément au plan d'analyse statistique :

- L'efficacité n'a pas été démontrée en prophylaxie à la dose de 10 UI/kg (limite supérieure de l'intervalle de confiance du TAH supérieur à 4,8),
- L'efficacité a été cliniquement significative à la dose de 40 UI/kg.

Efficacité pour le traitement des épisodes hémorragiques

Au total 345 épisodes hémorragiques ont été traités chez 55 patients (74,3%) au cours de l'étude :

- 202 épisodes dans le groupe en prophylaxie, dont 65% (n=132/202) dans le groupe à 10 UI/kg,
- 143 épisodes dans le groupe traité à la demande (93,3% des patients ont rapporté au moins un saignement).

Ces épisodes hémorragiques étaient principalement d'origine spontanée (65,8%), les autres d'origine traumatique. Parmi les 331 saignements dont la localisation était précisée, la plupart était des hémarthroses (260 épisodes soit 78,5%). Seul 1 saignement sévère a été rapporté. Il s'agissait d'un saignement articulaire chez un patient traité en prophylaxie par 10 UI/kg.

Le taux global de réponse hémostatique considérée comme un succès était de 92,4% (IC95% [87,0 ; 95,6]) avec selon les groupes :

- Un taux de 90,5% (n=180/202) parmi les patients sous prophylaxie, plus élevé dans le groupe recevant la dose la plus élevée (97,1% *versus* 87%),
- Un taux de 95,1% (n=135/143) parmi les patients uniquement traités à la demande.

Parmi les 345 épisodes hémorragiques, 87,0% ont été résolus avec 1 injection de REFIXIA (98,6% dans le groupe de traitement en prophylaxie à 40 UI/kg et 84,1% dans le groupe traité par 10 UI/kg hebdomadaire).

Les patients inclus dans les groupes prophylaxie ont été exposés à REFIXIA en moyenne 54 jours cumulés (médiane 55 jours).

8.1.2 Efficacité au décours d'une chirurgie : étude PARADIGM 3¹⁴

8.1.2.1 Méthodologie

Type d'étude	Etude multicentrique, en ouvert, réalisée chez des patients atteints d'hémophilie B modérée à sévère.
Objectif	Evaluer l'efficacité hémostatique de REFIXIA administré au cours d'interventions chirurgicales majeures.
Population étudiée	Patients atteints d'hémophilie B sévère ou modérément sévère (activité du FIX $\leq$ 2%), devant subir une intervention chirurgicale majeure, âgés de 13 à 70 ans, préalablement traités par un concentré de FIX et sans inhibiteurs.
Critères de sélection	Identiques à ceux de l'étude PARADIGM 2.

¹⁴ Escobar MA, Tehrani R, Karim FA, et al. Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. Haemophilia 2017 ;23(1):67-76.

Schéma de l'étude	<pre> graph LR A[Paradigm 2 / Paradigm 4] -- "2-4 semaines" --> B[Visite pré-opératoire] C[Nouveaux patients] -- "2-8 semaines" --> D[Visite pré-opératoire] B --> E[Intervention chirurgicale 80U/kg pré-opératoire] D --> E E --> F[Suivie post-opératoire. (J0-J6 ; J7-J13)] F --> G[Extension Paradigm 4] </pre> L'étude se terminait à la fin de l'hospitalisation d'une durée maximale de 3 semaines.
Groupes de traitement	Afin de confirmer l'éligibilité des patients naïfs, une dose de 40 UI/kg de nonacog bêta pégol était administrée suivie de la mesure de l'activité du facteur IX à 30 minutes. Celle-ci devait avoir une valeur $\geq 0,3$ UI/ml sinon une adaptation de la posologie était nécessaire en période péri-opératoire. En pré-opératoire (15 min à 4 heures avant l'intervention), les patients recevaient une injection bolus de 80 UI/kg. En péri-opératoire, des mesures de l'activité du facteur IX étaient réalisées afin d'évaluer la nécessité d'une nouvelle injection. Le taux d'activité de FIX devait être de 1 UI/ml (100%). A l'issue de l'intervention chirurgicale, il était préconisé d'administrer une dose de 40 UI/kg dans les 24-48h de la période post-opératoire pour maintenir une activité de FIX de 0,5 UI/ml (50%). Ce taux d'activité devait être maintenu jusqu'à J6. Au-delà de cette période, la dose pouvait être de 40 UI/kg /semaine et cela jusqu'à 3 semaines post opératoire.
Critère de jugement principal	Efficacité hémostatique péri-opératoire, évaluée par le chirurgien sur une échelle à quatre scores selon les définitions suivantes : - <u>Excellente</u> : efficacité plus importante qu'attendue pour ce type de procédure, - <u>Bonne</u> : efficacité attendue, - <u>Modérée</u> : efficacité moins importante qu'attendue mais ne modifiant pas la stratégie thérapeutique, - <u>Faible</u> : survenue d'un épisode hémorragique en raison d'une réponse thérapeutique inadéquate et nécessitant une modification de la stratégie thérapeutique.
Principaux critères secondaires	Efficacité hémostatique en période péri-opératoire (24 heures) et en post-opératoire : nécessité de transfusion sanguine.
Population analysée	L'ensemble des patients exposés à REFIXIA a été évalué. L'effectif de la population a été déterminé sur la base des recommandations de l'EMA.

8.1.2.2 Résultats

Au total REFIXIA a été évalué chez 13 patients au décours d'une intervention chirurgicale majeure. Il s'agissait de 9 interventions orthopédiques, 1 intervention gastro-intestinale et de 3 interventions de la cavité buccale. Deux des patients étaient issus de l'étude pivot PARADIGM 2 et cinq étaient issus de l'étude d'extension PARADIGM 4.

Onze patients avaient une hémophilie B sévère (FIX < 1%) et 2 patients une hémophilie B modérée. L'âge moyen des patients était de 38 ans (un adolescent de 15 ans inclus) et le poids moyen de 77,2 kg.

L'efficacité hémostatique de REFIXIA en période péri-opératoire (24h), évaluée par le chirurgien, a été jugée « excellente » pour 10 chirurgies (76,9%) et « bonne » pour les 3 autres. Aucun patient n'a eu recours à une dose supplémentaire le jour de l'intervention.

Au cours de cette période, 2 patients ont nécessité une transfusion. Ces mêmes patients ont de nouveau nécessité une transfusion en période post-opératoire J1 et J6. Au cours de cette période la majorité des patients (n=12/13) a reçu un nombre médian de 2 injections supplémentaires de REFIXIA (40 UI/kg) et 2 patients ont rapporté un épisode hémorragique au site opératoire, traités

par REFIXIA. Pendant la période postopératoire J7 à J13, le nombre médian de doses supplémentaires de 40 UI/kg administrées était de 1,5.

8.1.3 Etude d'extension PARADIGM 4¹⁵

Cette étude d'extension, en ouvert, avait pour objectif principal d'évaluer l'immunogénicité au long cours de REFIXIA, chez des patients issus des études PARADIGM 2 ou 3 (taux de facteur IX $\leq$ 2%). La durée de l'étude était au minimum de 12 mois.

Cette étude comportait 4 groupes de traitement :

- Trois groupes traités en prophylaxie : REFIXIA à la dose de 10 UI/kg ou 40 UI/kg une fois par semaine, ou 80 UI/kg toutes les 2 semaines (par amendement au protocole). Les doses pouvaient être ajustées de $\pm 10\%$.
- Un groupe traité à la demande en cas d'épisode hémorragique : la dose recommandée en cas d'épisode d'intensité faible à modérée était de 40 UI/kg. Si besoin, l'investigateur devait être contacté avant l'injection d'une 2^{ème} dose de 40 UI/kg. La dose recommandée pour le traitement d'un épisode hémorragique d'intensité sévère était de 80 UI/kg.

Au total 71 patients ont été évalués, 15 adolescents (13 à 17 ans) et 56 adultes (18 à 66 ans). Environ 80% des patients avaient un taux de facteur IX $\leq 1\%$, pour les autres il était compris entre 1 et 2%.

Sur l'avis de l'investigateur, la majorité des patients (n=52/71) a été traité à la dose de 40 UI/kg une fois par semaine. Seuls 2 patients ont été traités à la dose de 80 UI/kg une fois toutes les 2 semaines et 5 patients traités à la demande. Sur les 21 patients initialement sous 10 UI/kg, seulement 3 sont passés en cours d'étude à une dose supérieure (40 UI/kg).

Au cours de cette étude, les patients ont eu une exposition cumulée à REFIXIA variant de 10 à 53 jours, avec pour la majorité une exposition comprise entre 20 et 29 jours cumulés.

Efficacité en prophylaxie au long cours ou en traitement des épisodes hémorragiques.

L'efficacité hémostatique a été évaluée à titre secondaire. Au total 207 épisodes hémorragiques ont été traités chez 49 patients (69%) au cours de l'étude. Dans le groupe en prophylaxie, 134 épisodes hémorragiques ont été rapportés par 44 patients, spontanés pour 62,3% d'entre eux. La plupart était des hémarthroses (80,1% des épisodes). Les saignements étaient tous d'intensité légère à modérée.

Le taux de réponse hémostatique considéré comme un succès (194 épisodes) a été de 94,6% avec un taux comparable quel que soit le groupe de traitement. Dix des 11 échecs (n=10/11) sont survenus chez des patients traités à la demande. Près de 88% des épisodes ont été traités par une seule injection de 40 UI/kg.

Le taux résiduel d'activité du facteur IX moyen était de 9,8% dans le bras de traitement en prophylaxie à 10 UI/kg et de 21,3% dans le bras de traitement en prophylaxie à 40 UI/kg.

Efficacité hémostatique péri-opératoire

Au total 24 procédures chirurgicales ont été réalisées chez 14 patients : 11 chirurgies dentaires dont 3 chirurgies majeures, 54 endoscopies, 4 incisions de la peau, drainage et excision, 2 chirurgies orthopédiques, 1 chirurgie de la cataracte et un retrait d'une chambre implantable.

L'efficacité hémostatique a été jugée « excellente » pour 20 chirurgies, « bonne » pour 2 chirurgies et non déterminée pour les 2 autres.

¹⁵ Young G, Collins PW, Colberg T et al. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigmTM4). Thrombosis Research 2016 ;141 : 69–76.

Tolérance

Aucun inhibiteur n'a été détecté.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Au total, 115 patients préalablement traités pour une hémophilie B modérée ou sévère ont été exposés à REFIXIA pendant un total de 170 patient-années dans le cadre des essais cliniques terminés. Sur l'ensemble des 5 études cliniques du programme PARADIGM, un total de 645 événements indésirables (EI) a été rapporté.

Evénements d'intérêt particulier

Aucun inhibiteur du facteur IX n'a été détecté dans les études cliniques menées chez les patients préalablement traités. Lors de l'étude 3895 actuellement en cours avec des patients non préalablement traités, un patient a développé des inhibiteurs anti- FIX

Un total de 5 patients a présenté des anticorps anti-CHO au cours de l'une des études, tous de faible titre.

Aucun événement thromboembolique n'a été rapporté.

Un cas d'hypersensibilité grave est survenu chez un patient de l'étude PARADIGM 1 au cours de la première administration de 25 UI/kg de REFIXIA. Ce cas a été considéré comme imputable à REFIXIA par l'investigateur. Le patient a été sorti de l'étude et a par la suite complètement récupéré. Par ailleurs 4 autres événements à type de "réaction allergique" ont été considérés comme possiblement liés à REFIXIA (prurit, éosinophilie, rash au site d'injection, et sifflement).

Evénements indésirables graves

Au total 11 EI graves ont été rapportés dans la population de l'AMM, dont le cas d'hypersensibilité survenu dans l'étude PARADIGM 1 au cours d'une première injection (cf. ci-dessus « Evénements d'intérêt particulier »).

Décès

Un décès est survenu au cours de l'étude imputé à un carcinome hépatocellulaire de stade IV.

8.2.2 Données issues des études pré-cliniques

Le développement pré-clinique des médicaments pédiatriques pégylés fait l'objet de recommandations particulières de l'EMA¹⁶, depuis qu'il a été observé des cas de dépôts de PEG dans les tissus, en particulier au niveau du plexus choroïde¹⁷, au cours de différentes études chez l'animal.

Au cours des études pré-cliniques avec REFIXIA, il a été détecté du PEG dans le plexus choroïde et les cellules épithéliales du rat et du singe suite à des administrations répétées pendant 4 à 26 semaines de doses supérieures à celles recommandées chez l'homme. Des experts consultés par le PRAC et le CHMP (groupe d'experts ad-hoc), dont des neuropédiatres, ont notamment évoqué un phénomène de vacuolisation cellulaire au niveau du plexus.

Ces données ont fait l'objet de nombreuses discussions au niveau du CHMP. Les conséquences cliniques à long terme chez l'homme de cette présence de PEG ne sont à ce jour pas connues.

¹⁶ CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population. EMA/CHMP/SWP/647258/2012. 16 November 2012.

¹⁷ Le plexus choroïde est une structure cérébrale dont la principale fonction est la sécrétion de liquide céphalo-rachidien. Il a également un rôle endocrine (IGF-II, leptine, prolactine, ...).

Comme mentionné dans le rapport d'évaluation de l'EMA, elles pourraient n'apparaître qu'au terme de nombreuses années de traitement.

Les incertitudes sur leur impact à long terme ont conduit l'EMA à ne pas autoriser REFIXIA chez les enfants de moins de 12 ans. A noter que l'ANSM a émis un vote défavorable à l'octroi de l'AMM dans toutes les tranches d'âge, de même que quatre autres pays Membres, considérant qu'au vu des données actuellement disponibles le bénéfice/risque de REFIXIA restait très incertain.

La rubrique « 5.3 Données de sécurité préclinique » du RCP mentionne :

« Chez le singe, lors d'une étude de toxicologie effectuée en administration répétée, des tremblements corporels légers et transitoires ont été observés 3 heures après l'administration de la dose, puis ont diminué en 1 heure. Ces tremblements corporels ont été observés à des doses de Refixia (3 750 IU/kg) 90 fois plus élevées que les doses recommandées chez les hommes (40 UI/kg). Le mécanisme à l'origine de l'apparition des tremblements n'a pas été identifié. Aucun tremblement n'a été signalé lors des essais cliniques.

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et toxicologie en administration répétée chez le rat et le singe n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat et le singe, lors d'études de toxicologie en administration répétée, du polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa a été détecté par coloration immunohistochimique dans des cellules épithéliales du plexus choroïde dans le cerveau. Cette découverte n'était associée à aucune lésion tissulaire ni à aucun signe clinique anormal.

*Dans des études de distribution et d'excrétion menées chez la souris et le rat, la fraction polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa de Refixia a été largement distribuée dans les organes, puis éliminée des organes et excrétée du plasma dans l'urine (44-56 %) et les selles (28-50%). **Selon les données de modélisation utilisant les demi-vies terminales observées (15 à 49 jours) dans des études de distribution tissulaire chez le rat, l'état d'équilibre de la fraction polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa sera atteint dans tous les tissus humains en 1 à 2 ans de traitement.***

Aucune étude à long terme chez l'animal destinée à évaluer le potentiel cancérigène de Refixia ni aucune étude visant à déterminer les effets de Refixia sur la génotoxicité, la fertilité, et les fonctions de reproduction et de développement n'a été réalisée. »

8.2.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables mentionnés au RCP sont les suivants :

- fréquents : nausées, prurit, fatigue, réactions au niveau du site d'injection (incluent la douleur au niveau du site d'injection ou de perfusion, le gonflement au site d'injection, l'érythème ou l'éruption au niveau du site d'injection),
- peu fréquents : hypersensibilité, palpitations, bouffées de chaleur,
- fréquence indéterminée : anaphylaxie, inhibiteurs.

8.2.4 Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques établi dans le cadre de l'AMM prévoit la surveillance des risques suivants :

- Risques importants identifiés :
 - o Développement d'inhibiteurs (anticorps anti-FIX),
 - o Réactions d'hypersensibilité, réactions allergiques ou anaphylactiques graves.
- Risques potentiels importants :
 - o Événements thromboemboliques,

- o Syndrome néphrotique à l'institution un ITI,
- o Erreurs de posologie en raison de la variabilité des tests utilisés lors de la surveillance biologique des taux de FIX,
- o Accumulation de PEG après un traitement sur une longue durée.
- Informations manquantes :
 - o Administration pour l'induction de tolérance immune (ITI)
 - o Tolérance chez : les patients naïfs de traitement (PUPs), les patients ≥ 65 ans, les patients de moins de 12 ans, les femmes (incluant les femmes enceintes et allaitantes)
 - o Les patients VIH positif avec une haute charge virale, les patients avec un historique d'évènements thromboemboliques ou d'inhibiteurs du FIX.

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de REFIXIA repose sur des études réalisées chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, à partir de 12 ans, avec :

- deux études de phase III non comparatives, l'une ayant évalué REFIXIA en prophylaxie à long terme ou à la demande, l'autre ayant spécifiquement évalué l'efficacité hémostatique de REFIXIA au décours d'une chirurgie ;
- une étude de suivi.

Les patients inclus avaient une forme modérée ou sévère d'hémophilie, tous préalablement traités par un autre facteur IX (au moins 150 jours d'exposition à un facteur IX) et sans antécédent d'anticorps inhibiteur.

Aucune de ces études n'a comparé l'efficacité clinique ou la tolérance de REFIXIA à celles d'un autre facteur IX, conventionnel ou à longue demi-vie.

L'étude principale a inclus 74 adolescents et adultes âgés de 13 à 65 ans. Elle comportait un groupe de traitement à la demande pendant environ 28 semaines et deux groupes de traitement en prophylaxie, avec une randomisation en simple aveugle pour une dose de 10 UI/kg ou 40 UI/kg une fois par semaine, pendant environ 52 semaines.

Le taux annualisé d'hémorragie (TAH) global médian chez les patients traités en prophylaxie à la dose hebdomadaire de 40 UI/kg a été de 1,04 (0,00 ; 4,01), inférieur de 49% (IC95 % [5 %-73 %]) à celui des patients du groupe recevant 10 UI/kg. Sur la base de cette étude, seule la posologie de 40 UI/kg hebdomadaire a été retenue par l'AMM.

Sur la durée de l'étude, 45% des patients sous prophylaxie recevant la dose hebdomadaire de 40 UI/kg n'ont pas présenté de saignement nécessitant un traitement par REFIXIA. Au total 70 épisodes hémorragiques ont été traités chez les autres patients, avec un taux global de succès de 97% (n=67/70), une seule injection ayant suffi pour la majorité des saignements.

Quinze patients ont été inclus dans le groupe uniquement traité à la demande. Le taux de succès global du traitement des hémorragies a été de 95% (n=135/143), 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. Une seule hémorragie a été considérée comme sévère au cours de l'étude.

Dans le cadre de l'étude menée spécifiquement en chirurgie, l'efficacité hémostatique a été évaluée au cours de 13 interventions chirurgicales majeures réalisées sur 13 patients adultes et adolescents, dont 9 interventions orthopédiques. L'efficacité de REFIXIA a été confirmée par un taux de succès de 100%. Les patients ont reçu une injection préopératoire de 80 UI/kg le jour de l'intervention et des injections postopératoires de 40 UI/kg. Pendant la période postopératoire de J1 à J13, des doses supplémentaires de 40 UI/kg ont été administrées.

Il n'a pas été observé d'anticorps inhibiteurs ou d'événement thromboembolique au cours des études menées chez 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 par l'investigateur à REFIXA a été rapporté chez un patient prétraité recevant sa première injection (événement complètement résolu par la suite).

Lors d'études de toxicologie en administration répétée chez le rat et le singe, du polyéthylène-glycol de 40 kDa a été détecté dans des cellules épithéliales du plexus choroïde dans le cerveau. Cette découverte n'était associée à aucune lésion tissulaire ni à aucun signe clinique anormal. Les incertitudes qui existent sur l'impact à long terme de ces dépôts, d'autant que REFIXA est un traitement chronique à doses élevées, ont conduit l'EMA à refuser l'AMM chez les enfants de moins de 13 ans.

Points de discussion :

- Il a été observé une efficacité au moins comparable à celle des FIX disponibles dans les populations étudiées (avis d'expert). En prophylaxie, cette efficacité a été obtenue avec une fréquence d'injections inférieure à celle généralement pratiquée avec les FIX « conventionnels » dont la demi-vie n'est pas prolongée. En traitement à la demande, ces études ne permettent néanmoins pas d'établir que la durée de protection après chaque injection soit prolongée. On peut regretter l'absence d'étude clinique comparative *versus* un autre facteur IX pour étayer ces différents aspects.
- Une part des patients inclus dans les études était atteinte d'une forme modérée d'hémophilie, population qui en l'absence de tout traitement saigne spontanément moins qu'en cas d'hémophilie sévère. Cela a pu conduire à surestimer l'efficacité de la prophylaxie.
- La posologie de 40 U/kg proposée en prophylaxie dans le RCP paraît excessive. Cette posologie génère en effet des taux résiduels de FIX de près de 30% chez les adultes, supérieurs à 15% chez les enfants et adolescents de plus de 12 ans, probablement trop élevés quand on sait que les patients avec une hémophilie B mineure (taux > 5%) ne saignent quasiment jamais, sauf traumatisme majeur ou chirurgie. D'après les études versées, la dose de 10 UI/kg paraît vraisemblablement suffisante pour la majorité des patients, puisqu'elle a permis après quelques injections d'obtenir un taux résiduel proche de 10%. On peut regretter que le schéma posologique optimal (dose et intervalle d'administration) n'ait pas été davantage investigué.
- Il persiste de nombreuses incertitudes quant à un éventuel impact délétère à long terme d'une accumulation de PEG dans l'organisme, en particulier sur le développement des enfants.
- Il est à noter la survenue d'un épisode allergique grave ayant conduit à interrompre une première injection de REFIXA chez un patient qui auparavant avait eu plus de 150 journées d'exposition au facteur IX. En effet, dans cette population, les réactions allergiques graves sont très rares. Les données disponibles ne permettent néanmoins pas de conclure sur le caractère allergisant de ce concentré en comparaison aux autres concentrés déjà disponibles.
- La technique de dosage du facteur IX circulant chez les patients traités par REFIXA pose problème : la méthode de référence recommandée pour REFIXA est chromogénique (cf. RCP), méthode qui n'est pas utilisée en routine. Il existe en effet des interférences entre le PEG et les réactifs de laboratoire utilisés habituellement pour les dosages chromométriques, pouvant conduire à des sous- ou des sur- dosages. Bien que la surveillance systématique des taux de facteur IX ne soient pas réalisée en routine chez les patients sous prophylaxie, le dosage du facteur IX peut notamment être indiqué en cas de saignements malgré un traitement bien conduit, et il est impératif en cas de chirurgie ou de traitement d'un saignement grave.
- On peut s'interroger sur la pertinence du seuil de l'âge de 12 ans retenu par l'AMM. Celui-ci semble en effet plutôt arbitraire et principalement lié aux critères d'inclusion dans l'étude PARADIGM 2.

Compte tenu des données qui suggèrent une efficacité au moins égale à celles des autres FIX avec une fréquence d'injections inférieure à celle généralement pratiquée, mais des incertitudes sur les effets au long cours de l'accumulation de PEG dans les tissus qui n'existent que pour ce nouveau FIX, l'impact de REFIXA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients est difficilement appréciable. De ce fait, il n'est pas susceptible de répondre au besoin médical identifié.

08.4 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM, le laboratoire a obligation de mettre en place une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) afin d'étudier les effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et les autres tissus ou organes. La mise en place d'un registre de patients hémophiles est souhaitée, selon un protocole convenu. Les résultats devront être soumis en 2028.

Une étude de phase III est déjà en cours afin d'évaluer REFIXIA chez les patients non préalablement traités.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie B est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme. Cette prise en charge est globale et doit être adaptée à chaque patient en fonction du contexte clinique et biologique par un médecin spécialiste dans les maladies hémorragiques.

Le traitement de première intention de l'hémophilie B est substitutif et repose sur l'administration de concentrés de facteur IX de coagulation. Selon les recommandations, ils peuvent être administrés¹⁸ :

- en curatif (traitement « 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).

Pour la prophylaxie au long cours chez les enfants hémophiles sévères, selon les recommandations françaises de la COMETH¹⁹, le schéma thérapeutique repose sur une succession de paliers thérapeutiques définis par une dose et un rythme d'injection.

L'évaluation du palier se fait essentiellement sur la symptomatologie clinique et moins sur le taux de facteur IX circulant, après une période de 3 mois. L'objectif immédiat est l'absence d'hémarthrose. Lors de l'évaluation clinique trimestrielle, la prophylaxie est intensifiée d'un palier si les saignements enregistrés ne correspondent pas à cet objectif.

Au cours des paliers 3 et 4, en cas d'échec ou d'impression clinique d'efficacité insuffisante de la prophylaxie par rapport au schéma thérapeutique en cours, il est suggéré la réalisation d'une étude des paramètres de pharmacocinétique. La décision et le choix des paramètres de pharmacocinétique sont laissés à la discrétion des cliniciens.

Il n'existe actuellement pas de recommandations spécifiques en France pour la prophylaxie chez l'adulte.

Place de REFIXIA dans la stratégie thérapeutique

REFIXIA a fait la démonstration de son efficacité dans le traitement et en prévention des saignements en cas d'hémophilie B sévère à modérée. Cette efficacité est apparue au moins comparable à celle des autres FIX conventionnels non modifiés disponibles, avec l'avantage en

¹⁸ Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide – Affection Longue Durée. Haute Autorité de Santé. 2007.

¹⁹ Recommandations COMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement de l'Hémophilie et des autres déficits en protéines de la coagulation). Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. 2006.

prophylaxie d'une fréquence moindre d'injections grâce à sa longue demi-vie (avis d'expert). Aucune donnée de comparaison directe entre REFIXIA et les deux autres concentrés de FIX à demi-vie prolongée disposant déjà d'une AMM (ALPROLIX et IDELVION) n'est disponible.

Les posologies validées par l'AMM en prophylaxie apparaissent néanmoins excessives pour la plupart des patients, incitant à une probable surconsommation de FIX. La posologie de 40 UI/kg par semaine expose en effet à des taux résiduels de FIX bien supérieurs à ce qui est souhaité en pratique.

REFIXIA est le premier FIX contenant une particule PEG, de 40 kDa, et donc le seul FIX pour lequel il existe actuellement des incertitudes quant à une éventuelle toxicité à long terme des dépôts de PEG dans l'organisme, tout particulièrement au niveau du plexus choroïde²⁰. Bien que les études cliniques ayant évalué REFIXIA à court terme n'ont pas mis en évidence de conséquence clinique, aucun élément à ce jour ne permet d'exclure l'apparition d'effets délétères, notamment sur le système nerveux central, au terme de nombreuses années de traitement. Ces incertitudes ont porté la décision du refus d'AMM chez les enfants de moins de 13 ans. 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 12 ans (neurogénèse toujours en cours), ni même pour l'adulte.

Au-delà de ces interrogations sur la tolérance, la présence de PEG dans ce concentré de FIX pose de véritables difficultés pour le dosage du FIX en routine (interférences avec les réactifs), d'autant plus problématique dans un contexte d'urgence.

En conclusion, compte tenu de ces différents éléments, la Commission considère que REFIXIA n'a pas de place dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B.

²⁰ Principale source de LCR et pourvu de fonctions endocrines (dont GH) notamment.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► L'hémophilie B est une maladie génétique hémorragique rare, de transmission récessive liée à l'X et résultant d'un déficit en facteur de la coagulation. Elle se caractérise par des hémorragies (articulaires, musculaires, des organes internes) spontanées, traumatiques ou liées à une intervention chirurgicale, pouvant être à l'origine de complications elles-mêmes à l'origine de handicaps sévères chez les hémophiles sévères. Cette maladie est généralement grave, et peut engager le pronostic vital en l'absence de traitement.

► REFIXIA est un traitement de substitution à visée curative et préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de REFIXIA ne peut être apprécié à long terme.

► Cette spécialité n'a pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie B.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (autres FIX recombinants ou d'origine plasmatisque actuellement disponibles).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de l'hémophilie B et de sa faible prévalence (maladie rare),
- de l'absence de réponse à un besoin médical en raison des potentiels risques à long terme liés à la présence de PEG dans les tissus, que l'on ne peut exclure en l'état actuel des connaissances, et qui n'existent pas pour les autres facteurs IX ayant l'AMM disponibles,
- et malgré l'impact attendu sur la qualité de vie et l'organisation des soins en raison de l'allègement du schéma d'administration,

REFIXIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REFIXIA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.