



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 JUILLET 2021

facteur X de coagulation humain
COAGADEX 250 UI et 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X est déterminée par la sévérité de la maladie et le risque de saignement associé. Les traitements utilisés pour traiter ou prévenir les saignements comprennent les médicaments non spécifiques (antifibrinolytiques pour les saignements muqueux, traitements hormonaux pour le contrôle des ménorragies) et le traitement substitutif par facteur X.

Le traitement à la demande des saignements est parfois suffisant, lorsque les saignements sont rares et peu sévères, mais une prophylaxie à plus ou moins long terme peut être indiquée, par exemple

chez les patients ayant présenté une hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, ceux présentant des saignements spontanés à type d'hémarthroses, chez des femmes dont les règles ne peuvent pas ou ne sont pas contrôlées par d'autres traitements (hormones, antifibrinolytiques), ou chez les femmes enceintes ayant présenté des complications obstétricales liées à leur déficit.

Le traitement substitutif en facteur X quand il est nécessaire repose donc sur l'administration de complexe prothrombique humain (PPSB) ou de plasma frais congelé (PFC), dont l'AMM en cas de déficit congénital en facteur de coagulation est limitée aux situations où le facteur de coagulation spécifique n'est pas disponible. Ces options thérapeutiques contiennent d'autres facteurs de la coagulation que le FX déficitaire et ne sont pas titrés précisément en facteur X. Les PPSB sont plus particulièrement associés à un risque potentiel de thrombose notamment en cas d'administration répétée, et les PFC à un risque de surcharge volémique et d'hypersensibilité.

Il n'existe pas de recommandations françaises pour la prise en charge des déficits congénitaux en FX. Les recommandations internationales, notamment celles de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie, recommandent l'administration de concentrés de facteur de coagulation spécifique lorsqu'ils sont disponibles, et à défaut de complexe prothrombique humain ou de plasma frais congelé.

Place du médicament

COAGADEX (facteur X de coagulation humain), seul concentré de facteur X purifié à disposer d'une AMM, est le traitement de 1^{ère} intention des déficits congénitaux en facteur X relevant d'un traitement substitutif.

A la différence du PPSB et du PFC, options thérapeutiques actuellement utilisées à défaut de facteur spécifique purifié, COAGADEX (facteur X de coagulation humain) corrige exclusivement le déficit en facteur X et permet ainsi d'éviter l'apport inutile d'autres facteurs de la coagulation. COAGADEX (facteur X de coagulation humain) présente par ailleurs l'avantage d'une formulation précise (100 UI /ml de facteur X après reconstitution) et d'un faible volume d'injection permettant également de réduire les temps d'injection.

Les patients qui pourraient tirer le plus grand bénéfice de ce traitement sont ceux exposés à des administrations répétées de facteur X, que l'administration de PPSB pourrait exposer à un risque thrombotique accru par accumulation d'autres facteurs à demi-vie longue (essentiellement la prothrombine dont la demi-vie est 2 fois plus longue que celle du facteur X). La moindre inquiétude des soignants et des patients vis-à-vis du risque thrombotique et les temps d'injections réduits pourraient également faciliter la mise en place d'une prophylaxie lorsqu'elle est jugée nécessaire.

On peut regretter l'absence de données cliniques d'utilisation au cours de la grossesse, situation où l'administration de COAGADEX (FX humain) ne doit donc être envisagée qu'en cas d'absolue nécessité conformément au RCP. En effet, chez la femme enceinte avec un déficit sévère en facteur X pour qui une prophylaxie peut être justifiée en raison du risque de complications obstétricales, et du fait que la grossesse soit de base un état prothrombotique, il serait plus confortable de la mettre en place avec un facteur X purifié plutôt qu'avec un mélange de facteurs.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	« COAGADEX est indiqué pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X. COAGADEX est indiqué dans toutes les tranches d'âge. »
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : - Du besoin non couvert de disposer de concentrés de facteurs de coagulation spécifiques hautement purifiés, traitements substitutifs de référence recommandés dans les déficits congénitaux en facteur de la coagulation, - Des données cliniques disponibles, démontrant l'efficacité de COAGADEX (facteur X de coagulation humain) pour prévenir et traiter les saignements, - Du profil de tolérance satisfaisant, bien que les données soient limitées, en particulier l'absence d'événement thrombotique et d'inhibiteur anti-FX au cours des études cliniques, - Du bénéfice attendu sur la morbidité et la qualité de vie des patients, notamment en prophylaxie au long cours, lié à l'amélioration potentielle des conditions de soins du fait d'un apport exclusif en facteur X, avec un dosage précis, et des volumes et temps d'injection réduits, par rapport aux traitements actuellement disponibles (PPSB et PFC, qui impliquent l'administration d'autres facteurs de coagulation inutiles et potentiellement thrombogènes notamment en cas d'administrations répétées, et ne permettent pas une titration précise en facteur X), La Commission considère que COAGADEX (facteur X de coagulation humain) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du traitement et de la prophylaxie des épisodes hémorragiques et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X.
ISP	COAGADEX (Facteur X de coagulation humain) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	COAGADEX (facteur X de coagulation humain), seul concentré de facteur X purifié à disposer d'une AMM, est le traitement de 1^{ère} intention des déficits congénitaux en facteur X relevant d'un traitement substitutif. A la différence du PPSB et du PFC, options thérapeutiques actuellement utilisées à défaut de facteur spécifique purifié, COAGADEX (facteur X de coagulation humain) corrige exclusivement le déficit en facteur X et permet ainsi d'éviter l'apport inutile d'autres facteurs de la coagulation. COAGADEX (facteur X de coagulation humain) présente par ailleurs l'avantage d'une formulation précise (100 UI /ml de facteur X après reconstitution) et d'un faible volume d'injection permettant également de réduire les temps d'injection. Les patients qui pourraient tirer le plus grand bénéfice de ce traitement sont ceux exposés à des administrations répétées de facteur X, que l'administration de PPSB pourrait exposer à un risque thrombotique accru par accumulation d'autres facteurs à demi-vie longue (essentiellement la prothrombine dont la demi-vie est 2 fois plus longue que celle du facteur X). La moindre inquiétude des soignants et des patients vis-à-vis du risque thrombotique et les temps d'injections réduits pourrait également faciliter la mise en place d'une prophylaxie lorsqu'elle est jugée nécessaire. On peut regretter l'absence de données cliniques d'utilisation au cours de la grossesse, situation où l'administration de COAGADEX (FX humain) ne doit donc être envisagée qu'en cas d'absolue nécessité conformément au RCP. En effet, chez la femme enceinte avec un déficit sévère en facteur X pour qui une prophylaxie peut être justifiée en raison du risque de complications obstétricales, et du fait que la grossesse soit de base un état prothrombotique, il serait plus pertinent de la mettre en place avec un facteur X purifié plutôt qu'avec un mélange de facteurs.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de COAGADEX (Facteur X de coagulation humain) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X . COAGADEX (Facteur X de coagulation humain) est indiqué dans toutes les tranches d'âge ».

COAGADEX (Facteur X de coagulation humain) a obtenu une AMM européenne selon une procédure accélérée dans cette indication le 16 mars 2016. Il a obtenu le statut de médicament orphelin le 14/09/2007 et ce statut a été renouvelé le 16/03/2016.

COAGADEX (FX humain) est un produit biologique dérivé du plasma humain hautement purifié. Afin de prévenir la transmission d'agents infectieux, principal risque auquel expose les produits dérivés du plasma, le processus de fabrication inclut un protocole d'inactivation/élimination virale en 3 étapes.

Pour la prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques, le schéma posologique initial est d'une injection deux fois par semaine, à ajuster ensuite en raison de la variabilité inter- et intra-patient. Le traitement à domicile avec auto-administration ou administration par une autre personne est possible après avoir reçu une formation appropriée.

A ce jour, aucun autre concentré de facteur X (FX) de coagulation humain ne dispose d'une AMM en France, et aucun médicament n'est indiqué spécifiquement dans le déficit congénital en FX. Le traitement substitutif en facteur X quand il est nécessaire repose donc sur l'administration de complexe prothrombique humain (PPSB) ou de plasma frais congelé (PFC), dont l'AMM en cas de déficit congénital en facteur de coagulation est limitée aux situations où le facteur de coagulation spécifique n'est pas disponible.

A noter que COAGADEX (FX humain) a fait l'objet d'une autorisation d'importation exceptionnelle délivrée par l'ANSM en 2020 afin de permettre son accès de manière dérogatoire pour un patient.

02 INDICATIONS

« COAGADEX est indiqué pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X. COAGADEX est indiqué dans toutes les tranches d'âge ».

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles hémorragiques rares.

Posologie

La dose et la durée du traitement dépendent de la sévérité du déficit en facteur X (c'est-à-dire, le taux de facteur X de référence du patient), de la localisation et de l'importance de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. Un contrôle rigoureux du traitement substitutif est particulièrement important en cas de chirurgie majeure ou d'épisodes hémorragiques menaçant le pronostic vital.

Il ne faut pas administrer plus de 60 UI/kg par jour, quelle que soit la tranche d'âge.

Chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, l'augmentation attendue *in vivo* du pic de concentration du facteur X exprimé en UI/dl (ou % de la normale) peut être estimée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Dose (UI)} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée du facteur X (UI/dl ou \% de la normale)} \times 0,5$$

OU

$$\text{Augmentation du taux de facteur X (UI/dl ou \% de la normale)} = [\text{dose totale (UI)/poids corporel (kg)}] \times 2$$

[...]

La dose et la fréquence doivent être basées sur la réponse clinique individuelle. La pharmacocinétique (c'est-à-dire la demi-vie, la récupération *in vivo*) et les réponses cliniques à COAGADEX peuvent varier chez les patients. Bien que la dose puisse être estimée à l'aide des calculs ci-dessus, lorsque cela est possible, des analyses biologiques appropriées, telles que des dosages sériels du facteur X, doivent être effectuées afin de guider les ajustements de posologie.

Contrôle des épisodes hémorragiques

Pour le traitement des épisodes hémorragiques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans : 25 UI/kg de COAGADEX doivent être injectées dès la survenue du premier signe d'hémorragie ou juste avant le début prévu d'une menstruation. Renouveler les injections toutes les 24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie. Chaque hémorragie doit être évaluée individuellement en fonction de sa sévérité.

Pour une prophylaxie secondaire contre une récurrence d'hémorragie ou pour une prophylaxie à court terme avant une activité physique ou des rendez-vous chez le dentiste prévus : 25 UI/kg de COAGADEX doivent être injectées et renouveler l'injection, si nécessaire.

Prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques

En raison de la variabilité inter- et intra-patient, il est recommandé de contrôler les taux sanguins minimaux de facteur X à intervalles réguliers, en particulier au cours des premières semaines de traitement ou après des modifications de posologie. Le schéma posologique doit être ajusté en fonction de la réponse clinique et pour maintenir des taux minimaux de facteur X d'au moins 5 UI/dl.

Il existe des données limitées sur l'utilisation de COAGADEX pendant de longues périodes de prophylaxie chez les adultes. Il n'existe pas de données concernant la prophylaxie de routine chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans. La dose de 25 UI/kg deux fois par semaine est la dose initiale recommandée pour la prophylaxie chez les patients âgés de plus de 12 ans, les doses et les intervalles posologiques devant être ajustés comme il est cliniquement indiqué. En fonction de la réponse clinique individuelle, des intervalles plus longs, par exemple administration une fois par semaine, pourraient être appropriés (voir rubrique 5.1).

Prise en charge péri-opératoire (adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans)

Préopératoire : calculer la dose de COAGADEX nécessaire pour augmenter le taux plasmatique de facteur X jusqu'à 70 à 90 UI/dl. Un contrôle rigoureux de la posologie et de la durée du traitement est particulièrement important en cas de chirurgie lourde.

Dose nécessaire (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du facteur X (UI/dl) x 0,5

L'augmentation souhaitée en facteur X correspond à la différence entre le taux plasmatique de facteur X du patient et le taux souhaité, et est basée sur la récupération observée correspondant à 2 UI/dl par UI/kg. [...]

Postopératoire : dose nécessaire pour maintenir les taux plasmatiques de facteur X à une valeur minimum de 50 UI/dl jusqu'à ce que le sujet ne présente plus de risque d'hémorragie dû à la chirurgie. Il est recommandé que les taux plasmatiques de facteur X post-perfusion soient mesurés pour chaque patient, avant et après la chirurgie, afin de garantir l'obtention et le maintien de taux hémostatiques.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Pour le contrôle à la demande des épisodes hémorragiques chez les enfants âgés de moins de 12 ans : 30 UI/kg de COAGADEX doivent être injectées dès la survenue du premier signe d'hémorragie. Renouveler les injections toutes les 24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie. Chaque hémorragie doit être évaluée individuellement en fonction de sa sévérité.

Pour une prophylaxie secondaire contre une récurrence d'hémorragie ou pour une prophylaxie à court terme avant une activité physique ou des rendez-vous chez le dentiste prévus : 30 UI/kg de COAGADEX doivent être injectées et renouveler l'injection, si nécessaire.

Pour la prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez les enfants âgés de moins de 12 ans : 40 UI/kg deux fois par semaine. En raison de la variabilité inter- et intra-patient, il est recommandé de contrôler les taux sanguins minimaux de facteur X à intervalles réguliers, en particulier au cours des premières semaines de traitement ou après des modifications de posologie. Le schéma posologique doit être ajusté en fonction de la réponse clinique et pour maintenir des concentrations résiduelles de facteur X d'au moins 5 UI/dl. Chez certains patients, le taux minimal de FX souhaité peut être obtenu avec un traitement prophylactique administré une fois par semaine (voir rubrique 5.1).

Pour la prise en charge péri-opératoire chez les enfants âgés de moins de 12 ans : Préopératoire : calculer la dose de COAGADEX nécessaire pour augmenter le taux plasmatique de facteur X jusqu'à 70 à 90 UI/dl. Un contrôle rigoureux de la posologie et de la durée du traitement

est particulièrement important en cas de chirurgie majeure. L'augmentation attendue in vivo du pic de concentration du facteur X exprimé en UI/dl (ou en % de la normale) peut être estimée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Dose (UI)} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée du facteur X (UI/dl ou \% de la normale)} \times 0,6$$

OU

$$\text{Augmentation du taux de facteur X (UI/dl ou \% de la normale)} = [\text{dose totale (UI)}/\text{poids corporel (kg)}] \times 1,7$$

Postopératoire : dose nécessaire pour maintenir les taux plasmatiques de facteur X à une valeur minimum de 50 UI/dl jusqu'à ce que le sujet ne présente plus de risque d'hémorragie dû à la chirurgie.

Il est recommandé que les taux plasmatiques de facteur X post-perfusion soient mesurés pour chaque patient, avant et après la chirurgie, afin de garantir l'obtention et le maintien de taux hémostatiques.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Après reconstitution, le produit doit être administré par voie intraveineuse dans l'heure suivante à une vitesse conseillée de 10 ml/min, jusqu'à un maximum de 20 ml/min.

Pour le traitement à domicile, les patients doivent recevoir une formation appropriée et être revus à intervalles réguliers ».

04 BESOIN MEDICAL¹

Le déficit congénital en Facteur X (FX) est une maladie héréditaire hémorragique rare de transmission autosomique récessive qui touche aussi bien les hommes que les femmes. Les hétérozygotes sont généralement asymptomatiques.

Sa prévalence serait de l'ordre de 1/1 000 000^{1,2}. En France, le réseau FranceCoag recense, en juin 2021, 33 patients ayant un déficit héréditaire en Facteur X³.

La maladie peut se déclarer à tout âge mais en général les formes les plus sévères se manifestent tôt dans la vie¹. L'âge médian au diagnostic est de 6 ans⁴. Dans 78% des cas, le diagnostic est posé suite à la survenue d'hémorragies⁴, basé sur l'allongement du temps de Quick, du temps de céphaline activée, du temps de venin de vipère Russell (RVVT) et d'une diminution du taux plasmatique de FX¹. L'analyse moléculaire est possible mais n'est pas nécessaire au diagnostic¹.

La maladie est due à des altérations génétiques du gène *F10* qui contrôle la production du FX plasmatique¹. On observe une diminution du taux de l'activité plasmatique fonctionnelle du FX (FX:C en UI/dl ou % par rapport à la normale), associée ou non, à une diminution de la quantité de FX (FX:Ag)⁵. La production inadéquate du FX va entraîner un arrêt prématuré du processus de coagulation, l'absence de formation de caillot et la survenue de saignements de gravité variable en fonction des patients.

¹ Orphanet. Déficit congénital en facteur X. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=328 – version en anglais, 2020.

² La Filière des maladies hémorragiques constitutionnelles. Les déficits rares en facteurs de la coagulation. <https://mhemo.fr/les-pathologies/les-deficits-rares-en-facteurs-de-la-coagulation/>

³ Réseau FranceCoag. https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat5=on. Données au 6 juin 2021.

⁴ Réseau FranceCoag : la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire. Mars 2015.

⁵ Brown DL et Kouide PA. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. Haemophilia 2008;14 :1176–1182.

La sévérité des symptômes est corrélée au taux d'activité plasmatique fonctionnelle du FX^{6,7}, dont le niveau d'activité plasmatique du FX normal dans la population générale est de l'ordre de 65 à 120 UI/dl⁸. Selon la classification historique, le déficit est sévère pour des taux de FX:C <1 UI/dl, modéré pour des taux de FX:C entre 1 et 5 UI/dl et mineur pour des taux de FX:C entre 5 et 20 UI/dl⁸.

Le pronostic des patients atteints d'un déficit congénital en FX dépend de la sévérité du déficit. Les patients avec un déficit mineur à modéré ont des taux de FX qui permettent de maintenir un niveau de qualité de vie suffisant⁹. Les patients peuvent présenter des épistaxis récurrentes, des hémorragies des tissus mous, des ménorragies, des ecchymoses faciles, des hémorragies intracrâniennes, une hématurie, des hémarthroses et des saignements excessifs pendant ou après une intervention chirurgicale, un accouchement ou un traumatisme. Les déficits sévères présentent des complications hémorragiques dès la naissance tels que des saignements au niveau du cordon ombilical ou des hémorragies du système nerveux central. Les saignements graves (hémorragie cérébrale, gastrointestinale) menaçant le pronostic vital sont associés au déficit sévère en FX⁸.

Les femmes atteintes souffrent fréquemment de ménorragies et peuvent être exposées aux fausses couches, aux décollements placentaires, aux accouchements prématurés et aux hémorragies obstétricales.

► Prise en charge

La prise en charge des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X est déterminée par la sévérité de la maladie et le risque de saignement associé. Les traitements utilisés pour traiter ou prévenir les saignements comprennent les médicaments non spécifiques (antifibrinolytiques pour les saignements muqueux, traitements hormonaux pour le contrôle des ménorragies) et le traitement substitutif par facteur X.

Le traitement à la demande des saignements est parfois suffisant, lorsque les saignements sont rares et peu sévères, mais une prophylaxie à plus ou moins long terme peut être indiquée, par exemple chez les patients ayant présenté une hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, ceux présentant des saignements spontanés à type d'hémarthroses, chez des femmes dont les règles ne peuvent pas ou ne sont pas contrôlées par d'autres traitements (hormones, antifibrinolytiques), ou chez les femmes enceintes ayant présenté des complications obstétricales liées à leur déficit.

Il n'existe pas de recommandations françaises pour la prise en charge des déficits congénitaux en FX. La Fédération Mondiale de l'Hémophilie¹⁰ ainsi qu'un consensus d'expert européen pour le traitement des maladies rares (EN-RBD) de 36 pays réunis en 2013¹¹ et les recommandations anglaises⁶, recommandent l'administration de concentrés d'un facteur de coagulation spécifique lorsqu'ils sont disponibles, et à défaut de complexe prothrombique humain ou de plasma frais congelé.

En France, aucun concentré de facteur X de coagulation spécifique n'est actuellement disponible. Le traitement substitutif des déficits congénitaux en FX repose donc sur l'administration intraveineuse :

- de complexe prothrombique humain (PPSB) : concentré composé d'un mélange de plusieurs facteurs de coagulation plasmatiques en proportions et unités variables selon la spécialité (facteurs II, VII, FX et FIX). Trois spécialités disponibles (CONFIDEX, KANOKAD, OCTAPLEX),

⁶ Mumford AD et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*, 2014;167:304–326.

⁷ Peyvandi F et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10:1938–1943.

⁸ Peyvandi F et al. Congenital factor X deficiency: spectrum of bleeding symptoms in 32 Iranian patients. *British Journal of Haematology*, 1998 ;102 :626–628.

⁹ Girolami A et al. Congenital Bleeding Disorders of the Vitamin K-Dependent Clotting Factors. *Vitamins and Hormones*. 2008;78:281-374.

¹⁰ Fédération Mondiale de l'Hémophile. Qu'entend-on par déficits en facteur de coagulation rares ? 2009.

¹¹ Giangrande P et al. Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* 2014;20:322–325.

autorisées dans le traitement des saignements et la prophylaxie péri-opératoire lors d'un déficit congénital en l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible.

- ou de plasma frais congelé (PFC), qui contient tous les facteurs de coagulation. Le PFC a 2 statuts en France : produit sanguin labile ou médicament dérivé du sang avec une spécialité (OCTAPLASG) indiquée en thérapie de substitution en cas de déficits en facteurs de coagulation, lorsqu'un concentré de facteur de coagulation spécifique n'est pas disponible, ou dans les situations d'urgence lorsqu'un diagnostic de laboratoire précis n'est pas possible.

Ces options thérapeutiques contiennent d'autres facteurs de la coagulation que le FX déficitaire et ne sont pas titrés précisément en facteur X. Les PPSB sont plus particulièrement associés à un risque potentiel de thrombose notamment en cas d'administration répétée, et les PFC à un risque de surcharge volumique et d'hypersensibilité.

Le besoin médical à disposer de concentrés purifiés de facteur X est donc non couvert, les alternatives disponibles (PPSB et PFC), dont la titration en différents facteurs n'est de plus pas précise, étant recommandées uniquement à défaut du fait notamment qu'ils exposent les patients au risque d'accumulation d'autres facteurs de la coagulation inutiles au patient.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de COAGADEX (Facteur X de coagulation humain) sont les thérapeutiques devant être utilisées en 1^{ère} intention dans les déficits congénitaux en facteur X (traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques, notamment en péri-opératoire), à savoir les concentrés de facteurs X purifiés. A ce jour, aucun concentré de facteur X de coagulation humain autre que COAGADEX ne dispose d'une AMM en France.

A noter que d'autres médicaments peuvent être utilisés pour la prise en charge des déficits congénitaux en facteur X, à défaut de facteur spécifique disponible (les PPSB et PFC). Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique (uniquement en cas d'indisponibilité d'un facteur X conformément à leur AMM et aux recommandations internationales actuelles^{9,10,11}), ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de COAGADEX (facteur X de coagulation humain).

05.1 Médicaments

Sans objet.

05.2 Compareurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication AMM évaluée.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

■ AMM aux Etats-Unis

La spécialité COAGADEX (FX de coagulation humain) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé similaire, réservant néanmoins son usage périopératoire aux patients avec un déficit léger à modéré :

" Chez les adultes et les enfants présentant un déficit héréditaire en facteur X pour :

- la prophylaxie de routine pour réduire la fréquence des épisodes hémorragiques ;
- le traitement et le contrôle à la demande des épisodes de saignement ;
- la gestion périopératoire des hémorragies chez les patients présentant un déficit héréditaire léger ou modéré en facteur X".

■ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Restreinte : prophylaxie toutes tranches d'âge
Allemagne	Oui	Toutes les indications
Pays-Bas	Non, pas de patient identifié à ce jour	-
Belgique	Non, pas de patient identifié à ce jour	-
Espagne	Non, pas commercialisé à ce jour	-
Italie	Oui, AIFA Class C, pas commercialisé à ce jour	Toutes les indications

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de COAGADEX (FX humain) chez les patients atteints d'un déficit congénital en FX repose sur les données suivantes :

- **Trois études de phase III, simple bras, conduites en ouvert chez des patients ayant un déficit modéré à sévère :**
 - **2 études chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans :**
 - Etude TEN01 : dont l'objectif principal était d'évaluer le profil pharmacocinétique de COAGADEX (FX humain), et de façon secondaire son efficacité et sa tolérance dans le traitement à la demande des saignements. Cette étude fournit par ailleurs des données en prophylaxie à court terme et lors de la prise en charge péri-opératoire.
 - Etude TEN03 : dont l'objectif principal était d'évaluer COAGADEX (FX humain) dans la prise en charge péri-opératoire des saignements.
 - **1 étude chez les enfants âgés de moins de 12 ans :** l'étude TEN02, évaluant COAGADEX (FX humain) en prophylaxie au long court et en traitement à la demande des épisodes hémorragiques, et dans la prise en charge péri-opératoire.
- **Une étude observationnelle rétrospective :** l'étude TEN05, ayant collecté des données chez les patients de tout âge ayant reçu du COAGADEX (FX humain) lors du programme d'accès compassionnel.

Seules les données relatives à l'évaluation clinique de l'efficacité seront présentées dans le présent avis.

07.1 Efficacité

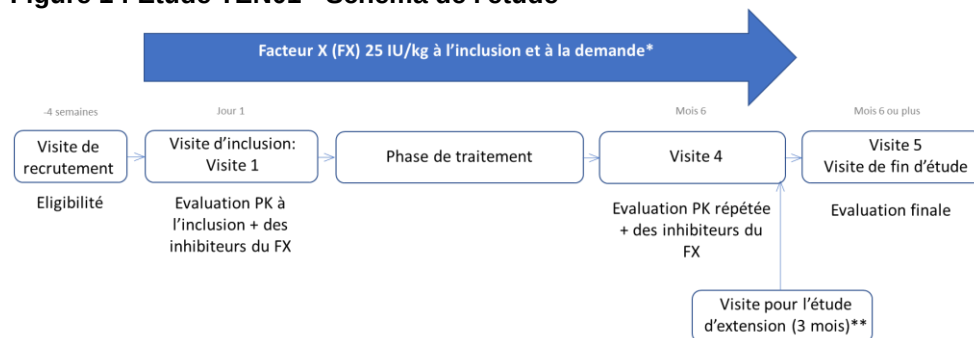
7.1.1 Etudes chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus

7.1.1.1 Etude TEN 01 : évaluation dans le traitement à la demande des saignements et dans la prise en charge des saignements périopératoires.

	Austin SK et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency. Haemophilia. 2016 May;22(3):419-25.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00930176
Objectif principal de l'étude	Evaluer la pharmacocinétique de COAGADEX (FX humain) après une dose nominale de 25 UI/kg chez des patients ayant un déficit congénital en FX modéré à sévère. <u>Objectifs secondaires</u> : évaluer l'efficacité et la tolérance de COAGADEX (FX humain) pour le traitement des épisodes hémorragiques et en situation périopératoire.
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, internationale (Royaume-Uni, Espagne, Etats-Unis, Turquie, Allemagne), en ouvert, non comparative, non stratifiée.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 05/05/2010 – 02/04/2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15/12/2013 Etude conduite dans 11 centres dans 5 pays (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	Les principaux critères d'inclusion étaient : - Age $\geq$ 12 ans, - Déficit congénital en FX modéré ou sévère (activité plasmatique fonctionnelle en FX (FX:C) $<$ 5% au diagnostic), - Patients traités par du plasma frais congelé (PFC), des concentrés de complexe prothrombique (CCP) ou un concentré en Facteur IX/X¹², - Au minimum un saignement spontané ou un épisode de ménorragie dans les 12 derniers mois qui avait nécessité un traitement par du PFC, des CCP ou un concentré en Facteur IX/X selon les pays. Les patients nouvellement diagnostiqués qui s'étaient présentés à l'hôpital avec un saignement pouvaient être inclus dans l'étude, mais pas dans l'analyse pharmacocinétique. - Au moins 7 jours, et dans l'idéal 10-14 jours, entre la dernière perfusion de PFC, de CCP, ou de concentré en Facteur IX/X et la visite d'inclusion.
Principaux critères de non inclusion	Les principaux critères de non-inclusion étaient : - Antécédent de développement d'inhibiteurs du FX ou résultat positif à la visite de recrutement (résultat quantitatif $\geq$0,6 unité Bethesda (UB)). - Saignement non contrôlé à la visite d'inclusion d'évaluation de la PK. - Thrombopénie (taux de plaquettes $<$50 x 10⁹/L). - Maladie rénale cliniquement significative (créatinine sérique $>$ 200 μmol/L). - Maladie hépatique cliniquement significative (taux d'alanine aminotransférase (ALAT) sérique $>$ 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN)). - Coagulopathie ou une thrombophilie. - Patient participant ou ayant participé à une autre étude clinique dans les 30 jours, à l'exception de l'étude en situation péri-opératoire TEN 03.
Schéma de l'étude	L'étude était divisée en 3 phases (Figure 1).

¹² En Allemagne, le Facteur IX/X était utilisé en prophylaxie pour les cas sévères de déficit congénital en facteur X, hors AMM.

Figure 1 : Etude TEN01 - Schéma de l'étude



Note :

**Traitement : FX pour le traitement des saignements et pour un usage prophylactique sur le court terme.*

*** Evaluation supplémentaire de la tolérance à 9 mois si participation étendue au-delà de 6 mois.*

Traitements étudiés

La dose recommandée de COAGADEX (FX humain) était¹³ :

- **Traitement à la demande** : dose initiale de 20 à 30 UI/kg. Des doses supplémentaires pouvaient être administrées si nécessaire jusqu'à ce que l'hémostase soit rétablie.
- **Prophylaxie de courte durée**¹⁴ : dose de 25 UI/kg.
- **En péri-opératoire** : dose initiale 1 à 4 heures avant la phase opératoire permettant d'atteindre un taux de FX :C de 70-90 UI/dl, au maximum de 60 UI/kg, selon la formule : dose requise (UI) = poids (kg) x augmentation requise (UI/dl) x 0,7. Si l'opération était retardée (>8 heures après la dose) ou si la concentration cible n'était pas atteinte, les patients pouvaient recevoir une nouvelle dose. Des doses d'entretien après l'opération devaient être administrées pendant 5 à 10 jours pour obtenir une concentration en FX >50 UI/dl.

La durée minimale de traitement était de 6 mois et la durée maximale de 2 ans.

Traitements concomitants :

Les produits contenant du FX autres que le médicament à l'étude n'étaient pas autorisés.

L'utilisation d'antifibrinolytiques pour traiter un saignement en association avec le FX devait être réduite au minimum.

Critère de jugement principal

Critère de jugement principal

Paramètres pharmacocinétiques (PK) de l'activité plasmatique du FX (FX:C) à l'inclusion et au 6^{ème} mois

Critères de jugement secondaires

Parmi les critères de jugement secondaires à visée descriptive, incluant l'évaluation clinique de l'efficacité (population PP) :

1. **Réponse clinique globale au traitement tout au long de l'étude évaluée par l'investigateur** à la fin de l'étude, prenant en compte l'utilisation à la demande dans tous les saignements, les doses préventives administrées et les doses reçues dans le cadre péri-opératoire (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 1 : Etude TEN01 : critères d'évaluation de la réponse clinique globale au traitement tout au long de l'étude évaluée par l'investigateur

Réponse	Critère
Excellente	L'efficacité du FX humain répondait régulièrement ou dépassait les attentes.
Bonne	L'efficacité du FX humain était inférieure aux attentes, mais toujours adéquate.
Mauvaise	De manière générale, le FX humain n'a pas fourni d'hémostase satisfaisante.

¹³ Posologies retenues par l'AMM : 25 UI/kg pour le traitement à la demande et la prophylaxie de courte durée (considéré comme une prophylaxie secondaire), dose nécessaire pour augmenter le taux plasmatique de FX humain jusqu'à 70-90 UI/dl en péri-opératoire.

¹⁴ Prophylaxie sur une courte période pour des raisons telles que l'anticipation d'une activité physique accrue ou la rééducation d'une articulation à la suite d'un saignement.

Non évaluable	L'efficacité du n'a pas été possible d'être évaluée au cours de l'étude, par exemple pas de saignements nécessitant un traitement par FX humain, ou par un autre remplacement, thérapie donnée pour tous les saignements au cours de l'étude.
----------------------	---

2. Nombre de saignements par patient par mois.

3. Efficacité dans le traitement des saignements :

- a. Utilisation du FX humain pour le traitement des saignements (incluant la dose initiale pour traiter un saignement et les doses répétées pour les saignements en cours) définie par la dose totale de FX humain, le nombre d'administration, la dose par administration, par saignement et par patient.
- b. Réponse clinique au traitement des saignements de tous types, évaluée par le patient (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 2 : Etude TEN01 : critères d'évaluation de la réponse clinique au traitement pour le traitement des saignements évalués par le patient

Réponse	Saignements externes	Saignements internes	Ménorragies
Excellente	Arrêt du saignement dans les 12 h avec 1 dose	1 ou 2 doses nécessaires avec moins de 48 heures d'intervalle	
Bonne	Arrêt du saignement dans les 24 h après la 1 ^{ère} dose avec 1 ou 2 doses	3 doses nécessaires avec < 48 h entre les 2 doses	2 doses nécessaires avec > 48 h entre les 2 doses
Mauvaise	Arrêt du saignement après 24 h après la 1 ^{ère} dose <u>OU</u> Arrêt du saignement avec > 2 doses <u>OU</u> Absence de réponse au traitement	> 3 doses nécessaires <u>OU</u> Absence d'efficacité du traitement	> 2 doses nécessaires <u>OU</u> Saignements non maintenus à un niveau gérable
Non évaluable	Pas d'administration de FX humain pour traiter le saignement <u>OU</u> Administration de plasma frais congelé, de concentrés de complexe prothrombique ou de concentrés en facteurs IX/X avant que le FX humain n'ai été efficace.		

- c. Réponse clinique au traitement des saignements ayant nécessité une hospitalisation évaluée par l'investigateur (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 3 : Etude TEN01 : critères d'évaluation de la réponse clinique pour le traitement des saignements ayant nécessité une hospitalisation évaluée par l'investigateur

Réponse	Saignements externes	Saignements internes	Ménorragies
Excellente	Arrêt du saignement dans les 12 h avec 1 dose	1 à 2 doses nécessaires sur 48 heures	
Bonne	Arrêt du saignement dans les 24 h avec 1 ou 2 doses	3 doses nécessaires sur 48 h	2 doses nécessaires sur > 48 h
Mauvaise	Arrêt du saignement après 24 heures <u>OU</u> Arrêt du saignement avec > 2 doses <u>OU</u> Absence de réponse au traitement	> 3 doses nécessaires <u>OU</u> Absence de réponse au traitement	> 2 doses nécessaires <u>OU</u> Saignements non maintenus à un niveau gérable
Non évaluable	Autre médicament administré avant que la réponse à COAGADEX (si administré) puisse être évaluée.		

4. **Efficacité globale péri-opératoire** : perte sanguine pendant et après la chirurgie, évaluée à partir d'un algorithme prenant en compte (cf. tableau ci-dessous) :

	• l'estimation clinique du volume de la perte de sang pendant la chirurgie, • le recours à une transfusion sanguine (unité de globules rouges conditionné ou unité de sang total) ou de perfusion de globules rouges autologues pendant et après l'opération, • le nombre et la durée des épisodes d'hémorragie post-opératoire, • la mesure de l'hémoglobine préopératoire, postopératoire et à la sortie. Tableau 4. Etude TEN01 : critères d'évaluation de l'efficacité en situation péri-opératoire (contrôle des saignements pendant et après l'intervention) <table> <tr> <th>Réponse</th><th>Critères d'évaluation</th></tr> <tr> <td>Excellente</td><td>Paramètres similaires à ceux d'un patient sans trouble hématologique.</td></tr> <tr> <td>Bonne</td><td>Paramètres inférieurs à ceux d'un patient sans trouble hématologique, mais aucun produit supplémentaire contenant du FX n'a été nécessaire pour rétablir l'hémostase.</td></tr> <tr> <td>Mauvaise</td><td>Perte de sang excessive (définie comme une quantité de sang supérieure à 2 fois la quantité prédéfinie à laquelle on pourrait s'attendre chez un patient sans trouble hématologique pour ce type de chirurgie) <u>et/ou</u> l'hémostase n'a pas été atteinte <u>et/ou</u> des agents supplémentaires contenant du FX ont été nécessaires pour rétablir l'hémostase.</td></tr> <tr> <td>Non évaluable</td><td>Efficacité non évaluable ou administration d'agents supplémentaires contenant du FX (à l'exclusion des transfusions sanguines) nécessaires avant de pouvoir évaluer l'efficacité de COAGADEX.</td></tr> </table> Cette évaluation était indépendante de l'utilisation d'un antifibrinolytique.	Réponse	Critères d'évaluation	Excellente	Paramètres similaires à ceux d'un patient sans trouble hématologique.	Bonne	Paramètres inférieurs à ceux d'un patient sans trouble hématologique, mais aucun produit supplémentaire contenant du FX n'a été nécessaire pour rétablir l'hémostase.	Mauvaise	Perte de sang excessive (définie comme une quantité de sang supérieure à 2 fois la quantité prédéfinie à laquelle on pourrait s'attendre chez un patient sans trouble hématologique pour ce type de chirurgie) <u>et/ou</u> l'hémostase n'a pas été atteinte <u>et/ou</u> des agents supplémentaires contenant du FX ont été nécessaires pour rétablir l'hémostase.	Non évaluable	Efficacité non évaluable ou administration d'agents supplémentaires contenant du FX (à l'exclusion des transfusions sanguines) nécessaires avant de pouvoir évaluer l'efficacité de COAGADEX.
Réponse	Critères d'évaluation										
Excellente	Paramètres similaires à ceux d'un patient sans trouble hématologique.										
Bonne	Paramètres inférieurs à ceux d'un patient sans trouble hématologique, mais aucun produit supplémentaire contenant du FX n'a été nécessaire pour rétablir l'hémostase.										
Mauvaise	Perte de sang excessive (définie comme une quantité de sang supérieure à 2 fois la quantité prédéfinie à laquelle on pourrait s'attendre chez un patient sans trouble hématologique pour ce type de chirurgie) <u>et/ou</u> l'hémostase n'a pas été atteinte <u>et/ou</u> des agents supplémentaires contenant du FX ont été nécessaires pour rétablir l'hémostase.										
Non évaluable	Efficacité non évaluable ou administration d'agents supplémentaires contenant du FX (à l'exclusion des transfusions sanguines) nécessaires avant de pouvoir évaluer l'efficacité de COAGADEX.										
Taille de l'échantillon	Aucun calcul formel de la taille de l'échantillon n'a été effectué. Celle-ci était basée sur un avis scientifique de l'EMA et de la FDA Le protocole prévoyait l'inclusion d'un minimum de 12 patients et un maximum de 16 patients pour recevoir le FX humain en traitement à la demande afin d'obtenir : 5. au moins 12 profils PK à l'inclusion et au 6ème mois, 6. et, séparément, au moins 12 épisodes de saignements traités par le FX humain chez 12 patients.										
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires</u> Seules des analyses descriptives étaient prévues au protocole. Les patients sortis de l'étude étaient analysés avec les données disponibles au moment de leur sortie. Certains saignements mineurs, tels que les saignements de gencive, pouvaient être exclus de cette analyse. Un CRI évaluait tous les saignements et déterminait s'ils devaient être inclus dans cette analyse. Ainsi, les saignements traités par le FX humain et sélectionnés par le CRI étaient inclus dans l'analyse du succès du traitement. L'intervalle de confiance à 95% était calculé selon l'hypothèse que les saignements étaient indépendants les uns des autres. <u>Analyses intermédiaires</u> Une analyse intermédiaire de l'efficacité (réponse clinique au traitement) était prévue lorsqu'au moins 12 saignements traités avec le FX humain chez 12 patients et évalués comme adéquate par le Comité de Revue Indépendant (CRI) avaient été rapportés. L'objectif était de déterminer si le FX humain montrait un bénéfice clair et distinct dans le traitement des saignements, selon le jugement du CRI. Si le CRI concluait qu'un bénéfice distinct et clair avait été démontré, il devait ensuite considérer si les données sur le FX humain pour traiter un saignement étaient suffisantes. Si oui et si le promoteur en était d'accord, celui-ci devait demander aux centres d'investigations d'effectuer la visite de fin d'étude le plus rapidement possible, sous la condition que les patients aient suivi un traitement d'une durée minimale de 6 mois. Si le CRI ne concluait pas que le FX humain avait démontré un bénéfice distinct et clair, il recommandait que des saignements supplémentaires soient traités avec le FX humain. <u>Critère de succès du traitement des saignements</u> Le succès du traitement par FX humain était évalué selon deux modalités :										

	- Considéré comme efficace si, selon l'évaluation par le patient de chaque nouveau saignement, au moins 80% des nouveaux saignements évaluables traités (traitement à la demande) avaient eu une réponse clinique « excellente » ou « bonne ». - Considéré comme un échec si >2 doses de FX humain étaient nécessaires pour traiter un saignement externe ou une ménorragie, ou si >3 doses de FX humain étaient nécessaires pour traiter un saignement interne. <u>Populations d'analyse</u> - Population Per Protocole (PP) : patients traités dont l'activité plasmatique en FX (FX:C) était suffisante pour caractériser le devenir du FX dans le plasma lors de l'évaluation de la PK à l'inclusion et répétée. - Population péri-opératoire : patients traités ayant nécessité une chirurgie ou une procédure invasive au cours de l'étude, planifiée ou en urgence et qui ont reçu au moins une dose en prophylaxie péri-opératoire des saignements excessifs pendant et après l'opération. - Population péri-opératoire Per Protocole : patients de la population péri-opératoire avec un taux de FX:C ≥ 70 UI/dl. Les patients avec un taux de FX:C ≥ 20 UI/dl lors de la visite préopératoire en raison d'une dose récente de produit contenant du facteur X étaient exclues. - Population de tolérance : patients ayant reçu au moins une dose de traitement
--	--

Résultats :

► Effectifs

Au total, 16 patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu au moins une dose de traitement, dont :

- 3 patients en situation péri-opératoire (2 patients pour extraction dentaire et 1 patient pour plusieurs extractions dentaires). Un patient a été exclu de la population péri-opératoire *PP* car le taux d'activité plasmatique du FX (FX:C) était ≥ 20 UI/dl en raison de l'administration récente d'une dose de FX humain
- 2 patients en prophylaxie de routine pendant 7,2 mois et 8,5 mois alors que cette utilisation du FX humain n'était pas prévue au protocole. Cette déviation au protocole n'a pas été considérée comme majeure.

Tableau 5 : Etude TEN01 – Répartition des patients et population de l'étude

	N
Patients sélectionnés	17
Patients ayant terminé l'étude	15
Population de tolérance	16 (94,1%)
Population PP	15 (88,2%)
Population péri-opératoire	3 (17,6%)
Population péri-opératoire Per Protocole	2 (11,8%)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients inclus était de 27,1 ans. La majorité des patients était de sexe féminin (62,5%).

Quatorze (14) patients présentaient un déficit congénital en FX sévère (FX:C <1 UI/dl) et 2 patients un déficit modéré (FX:C de 1 à <5 UI/dl). Le délai moyen depuis le diagnostic était de 20,7 ans et la concentration moyenne en FX était de 3,5 UI/dl.

Quinze (15) patients avaient déjà été traités avec des PPSB, 14 patients avec du PFC et 12 patients avec d'autres produits sanguins.

► Principaux antécédents de saignements à l'inclusion

Dans les 12 derniers mois avant l'inclusion, 112 saignements avaient été rapportés chez les 16 patients inclus dans l'étude :

- 14 (87,5%) patients avaient déjà présenté un saignement interne, 8 (50,0%) un saignement externe et 7 (43,8%) des ménorragies
- 67 (59,8%) saignements étaient internes, 26 (23,2%) étaient des ménorragies et 18 (16,1%) étaient externes. La majorité avaient été spontanés (56,3%).

► Critère de jugement principal

S'agissant de paramètres pharmacocinétiques, à titre indicatif, après l'administration de la dose nominale de 25 UI/kg de FX humain, les paramètres PK calculés à partir des mesures de l'activité plasmatique du FX (FX:C) étaient similaires entre l'analyse après la dose initiale et la dose répétée avec :

- Une moyenne géométrique de la demi-vie de 30,0 heures lors de l'analyse après la dose initiale et de 28,4 heures après la dose répétée,
- Un Tmax médian de 0,434 heures versus 0,500 heures lors de l'analyse après la dose répétée,
- Une moyenne géométrique de la récupération incrémentielle à 30 minutes de 2,04 UI/dl par UI/kg versus 1,90 UI/dl par UI/kg.

Aucun cas de développement d'inhibiteur du FX n'a été mis en évidence.

► Critères de jugement secondaires de l'efficacité

Pour rappel, les données sont uniquement descriptives.

Efficacité dans le traitement des saignements

Description des saignements

Quatorze (14) patients présentaient un déficit congénital en FX sévère (FX:C <1 UI/dl) et 2 patients présentaient un déficit congénital en FX modéré (FX:C de 1 à <5 UI/dl). Un total de 228 saignements a été rapporté dans l'étude dont 31 (13,6%) étaient externes, 126 (55,3%) internes et 71 (31,1%) étaient des ménorragies. La majorité des saignements était muqueux (n=91 ; 39,9%) ou articulaires (n=67 ; 29,4%), et d'origine spontanée (n=99 ; 43,4%). Il s'agissait de saignements majeurs dans 47,4% des cas.

Parmi ces 228 saignements, 208 ont été traités par COAGADEX (FX humain) dont 187 sélectionnées par le CRI (Comité de revue indépendant) et donc retenus dans l'évaluation de l'efficacité. Un total de 20 saignements traités (5 ménorragies, 7 blessures, 8 saignements spontanés) a ainsi été écarté par le CRI à cause d'informations insuffisantes ou de déviation au protocole.

S'agissant des 187 saignements évalués : 8,6% (n=16) étaient externes, 110 (58,4%) internes et 61 (32,6%) étaient des ménorragies. La majorité des saignements était muqueux (n=73 ; 39,0%) ou articulaires (n=63 ; 33,7%), et d'origine spontanée (n= 79 ; 42,2%). Il s'agissait de saignements de sévérité majeure dans 52,4% (n=98) des cas. La durée moyenne des saignements était de 82,30 ± 76,93 heures.

A noter que parmi les 15 patients retenus pour l'analyse, 2 recevaient en parallèle au moins sur une partie de l'étude du FX humain en prophylaxie de routine.

Evaluation de l'efficacité

Pour les 187 saignements sélectionnés par le CRI pour l'analyse principale, la réponse clinique a été jugée par le patient : « excellente » pour 90,9% des saignements, « bonne » pour 7,5% et « mauvaise » pour 1,1% des saignements. L'analyse de la réponse au traitement en fonction de la sévérité du saignement n'a pas mis en évidence de différence entre les saignements mineurs et majeurs (taux de réponse excellente/bonne de 98,9% et 99,0% respectivement).

L'efficacité a par ailleurs été évaluée par l'investigateur ou un clinicien qualifié pour les saignements nécessitant une évaluation à l'hôpital ou à la clinique, soit pour 42 saignements (la majorité des patients a été traitée à la maison en raison de leur habitude à gérer leurs saignements et l'administration du traitement). La réponse a été jugée « excellente » pour 88,1% (n=37) des saignements et « bonne » pour 9,5% (n=4).

Tableau 6. Etude TEN01 : évaluation clinique de l'efficacité dans le traitement à la demande des saignements

Critères d'évaluation	Saignements traités avec le FX humain N=208	Saignements sélectionnés par le CRI (analyse principale) N=187
Utilisation du FX humain pour traiter un saignement		
Dose totale (UI/kg), moyenne $\pm$ SD	31,75 $\pm$ 17,548	30,37 $\pm$ 12,467
Nombre de perfusions, moyenne $\pm$ SD	1,2 $\pm$ 0,66	1,2 $\pm$ 0,47
Dose par perfusion (UI/kg), moyenne $\pm$ SD	25,43 $\pm$ 4,247	25,25 $\pm$ 2,449
Echec du traitement*		
Oui	6 (2,9%)	4 (2,1%)
Non	202 (97,1%)	183 (97,9%)
Manquant	0	0
Evaluation de l'efficacité par le patient (tous les saignements)		
Excellente	176 (84,6%)	170 (90,9%)
Bonne	18 (8,7%)	14 (7,5%)
Mauvaise	3 (1,4%)	2 (1,1%)
Non évaluable	7 (3,4%)	1 (0,5%)
Non réalisée	4 (1,9%)	0
Evaluation de l'efficacité par l'investigateur (saignements nécessitant une évaluation à l'hôpital)		
Excellente	38 (18,3%)	37 (19,8%)
Bonne	8 (3,8%)	4 (2,2%)
Mauvaise	2 (1,0%)	1 (0,5%)
Non évaluable	7 (3,4%)	0
Non réalisée	153 (73,6%)	145 (77,5%)

* Echec si >2 doses de FX humain étaient nécessaires pour traiter un saignement externe ou une ménorragie, ou si >3 doses de FX humain étaient nécessaires pour traiter un saignement interne.

A noter que conformément au protocole :

- Le FX humain a été efficace pour traiter les saignements (réponse excellente/bonne évaluée par le patient > 80%) ;
- Le taux d'échec au traitement a été de 2,1% (n=4/187), basé sur le nombre d'administration nécessaire au traitement.

Efficacité dans le contrôle des saignements péri-opératoires

Trois (3) patients ont reçu le FX humain avant une chirurgie afin de prévenir une complication hémorragique, deux avaient un déficit en FX sévère et un avait un déficit modéré. Il s'agissait de 3 opérations considérées comme mineures (extraction dentaires). Seulement 2 patients ont été inclus dans la population péri-opératoire Per Protocole (exclusion d'un patient en raison d'un taux de FX:C $\geq$ 20 UI/dl en pré-opératoire suite à l'injection récente de FX humain).

L'efficacité périopératoire globale du FX humain a été jugée excellente par l'investigateur pour ces 2 interventions : les volumes de sang perdu ont été de 10 ml pour ces 2 patients soit une perte équivalente au volume attendu chez des patients non atteints de déficit congénital en FX, aucun n'a eu recours à une transfusion sanguine, aucun patient n'a fait l'objet de saignement post-opératoire ou même au niveau du site de l'opération, et les niveaux d'hématocrite et d'hémoglobine avant et après l'opération étaient similaires.

Réponse clinique globale au traitement tout au long de l'étude évaluée par l'investigateur

La réponse clinique globale au traitement tout au long de l'étude, qui prenait en compte toutes les réponses cliniques au traitement quelle que soit l'utilisation (traitement des saignements en cours ou nouveaux, usage préventif, usage péri-opératoire), a été évaluée chez 15 patients sur les 16 patients inclus car un patient n'a pas effectué la visite de fin d'étude. Parmi ces 15 patients, la réponse clinique globale au traitement a été jugée par l'investigateur à la fin de l'étude comme :

- « excellente » pour 12 (80%) patients c'est-à-dire que l'efficacité du FX humain répondait régulièrement ou dépassait les attentes,

- « bonne » pour 3 (20%) patients c'est-à-dire que l'efficacité du FX humain était inférieure aux attentes, mais toujours adéquate.

Réponse clinique au traitement en prophylaxie (analyses réalisées à la demande de l'EMA)

Au total 9 patients ont reçu du FX humain en usage préventif :

- 2 patients en prophylaxie de routine (57 doses) :
 - o Un patient a été traité au total pendant 7,2 mois cumulés (posologie hebdomadaire d'environ 28 UI/kg ou d'environ 25 UI/kg toutes les 2 semaines). Pendant cette période, le patient n'a signalé aucun saignement. Au cours des périodes de non-prophylaxie de 21,7 mois, le patient a rapporté 6 saignements soit 0,23 saignement/mois.
 - o Un patient a été traité au total pendant 8,5 mois cumulés (posologie hebdomadaire d'environ 25 UI/kg ou d'environ 25 UI/kg toutes les 2 semaines). Pendant cette période, le patient n'a signalé aucun saignement. Au cours de la période de non-prophylaxie de 8,5 mois, le patient a rapporté 7 saignements soit 0,82 saignement/mois.
- 6 patients en prophylaxie secondaire (56 doses) afin de prévenir un nouveau saignement. Au total 10 saignements ont été rapportés chez ces 6 patients après l'administration d'une dose de FX humain en prophylaxie secondaire dont 1 saignement apparu dans un délai de 48 à 72 heures, 1 saignement apparu dans un délai < 24 heures et 8 saignements apparus dans un délai > 7 jours.
- 3 patients en prophylaxie à court terme (45 doses), c'est-à-dire avant une activité physique importante. Au total 23 saignements ont été rapportés chez ces 3 patients après l'administration d'une dose de FX humain, dont 2 saignements apparus dans un délai < 24 heures, 1 saignement dans un délai > 24 heures et < 48 heures, et 20 saignements apparus dans un délai > 72 heures.

Au total, 3 saignements ont été rapportés au cours de la période prophylactique jusqu'à 48 heures après l'administration du FX humain. Dans 2 cas le saignement était corrélé au début des menstruations, et dans 1 cas le saignement était dû à une blessure.

7.1.1.2 Etude TEN 03 : évaluation dans la prise en charge des saignements périopératoires

Référence	Escobar MA et al. Experience of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency undergoing surgery. <i>Haemophilia</i> . 2016;22(5):713-20.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01086852
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de COAGADEX (FX humain) dans le contrôle des saignements péri-opératoires chez les patients atteints d'un déficit congénital en FX mineur à sévère.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, simple bras, en ouvert, stratifiée sur l'activité plasmatique du FX (5-20 UI/dl ou <20 UI/dl)
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 29/06/2012-13/02/2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 30/10/2013 Etude conduite dans 2 centres dans 2 pays (Etats-Unis et Royaume-Uni)
Principaux critères d'inclusion	Les principaux critères d'inclusion étaient : - Patients âgés d'au moins 12 ans ; - Déficit congénital en FX mineur à sévère (activité plasmatique fonctionnelle du FX (FX:C) < 20%), y compris les patients n'ayant jamais été traités OU actuellement traités avec du plasma frais congelé, des concentrés de complexe prothrombique ou des concentrés en FIX/X en prophylaxie ou à la demande. - Patients devant subir une intervention chirurgicale¹⁵ pour laquelle l'investigateur pensait que l'administration de concentrés de FX humain serait nécessaire.

¹⁵ Les opérations telles que les laparoscopies ou les arthroscopies étaient considérées comme mineures. Les opérations nécessitant une anesthésie générale et une ouverture de cavités majeures telles que les opérations thoraciques, abdominales, orthopédiques et cardiaques à cœur ouvert étaient considérées comme majeures.

	- Patientes en âge de procréer, à l'exception de celles qui participent à l'étude pour un accouchement. Si la patiente était ou devenait sexuellement active, elle devait avoir une contraception.
Principaux critères de non-inclusion	Les principaux critères de non-inclusion étaient : - Patients qui devaient prendre d'autres médicaments contenant du FX humain pendant ou après l'opération. - Antécédents de développement d'un inhibiteur du FX humain ou d'un inhibiteur détectable du FX humain ($\geq 0,6$ UB) selon le test de Nijmegen-Bethesda au screening (test pas obligatoire en cas d'intervention chirurgicale en urgence). - Thrombopénie (plaquettes $< 50 \times 10^9/L$). - Maladie rénale cliniquement significative (créatinine $> 200 \mu\text{mol/L}$). - Maladie hépatique cliniquement significative (taux d'ALAT $> 3 \times \text{LSN}$). - Autre coagulopathie ou de thrombophilie. - Patients qui participaient ou qui avaient participé à un autre essai au cours des 30 derniers jours, à l'exception de l'étude TEN01 sur le FX humain. - Patientes allaitantes.
Schéma de l'étude	La phase de traitement d'une durée maximale de 14 à 21 jours était suivie d'une phase de suivi jusqu'au 28^{ème} jour après la dernière dose (cf. figure ci-après). Figure 2 : Etude TEN03 : schéma de l'étude <pre> graph LR subgraph Option_A [Option A] A1[Visite de recrutement Eligibilité] --> A2[Visite d'inclusion: Visite 1 Dose(s) nominale(s)] A2 --> A3[Opération Jour 1] A3 --> A4[Maintenance post-opération Doses de maintenance Jour 1 et poursuite du traitement] A4 --> A5[Sortie de l'hôpital Jusqu'au 14ème jour ou extension jusqu'au 21ème jour Evaluation de fin de traitement] A5 --> A6[Suivi de la tolérance 28 jours après la dernière dose Evaluation de routine] end subgraph Option_B [Option B pour les sorties précoces de l'hôpital] B1[Sortie précoce de l'hôpital Evaluation de fin de traitement] --> B2[Visite de suivi] B2 --> A6 end A4 -.-> B1 </pre>
Traitement étudié	La dose à administrer était calculée afin d'augmenter le niveau d'activité plasmatique de FX humain jusqu'à 70-90 UI/dl puis les doses suivantes devaient permettre de maintenir un niveau d'activité plasmatique de FX humain à 50 UI/dl. La dose maximale était de 60 UI/kg. Si l'opération était retardée de plus de 8 à 12 heures, le niveau d'activité plasmatique du FX (FX:C) était vérifié et une nouvelle dose pouvait être administrée si nécessaire. La durée de traitement prévue était de 5 à 10 jours, incluant une ou plusieurs doses nominales pré-opératoires et les doses post-opératoires, mais pouvait être étendue à 21 jours si nécessaire. Les patients pouvaient sortir de l'hôpital avec une administration à domicile du FX humain selon l'avis de l'investigateur. A partir du 14^{ème} jour ou du 21^{ème} jour, le patient n'était plus traité avec le FX humain et était traité à l'aide du traitement le plus approprié disponible. Le traitement pouvait comprendre du PFC, des PCC et, dans certains pays, un concentré de FIX/X. <u>Traitements concomitants :</u> Entre la visite pré-opératoire et la visite de fin de traitement, l'utilisation de traitements concomitants était interdite (PFC, PPSB et concentré de FIX/FX). Entre la visite de sélection et la visite pré-opératoire, les patients devaient continuer leurs traitements. Pour les patients avec une prophylaxie de routine à base de PPSB ou de concentré de FIX/X, l'intervalle entre la dernière dose prophylactique et l'opération devait être d'au moins 72 heures. Pour les patients avec un traitement à

Afin de prendre en compte les comorbidités, une évaluation objective de la sévérité de chaque opération par un comité de revue indépendant était prévue au protocole.

	la demande en cas de saignement, ils pouvaient recevoir le traitement à base de PPSB ou de concentré de FIX/X lorsque cela était nécessaire. Si un traitement pour traiter un saignement était nécessaire à la visite pré-opératoire, le FX humain était administré à la place du traitement à base de PPSB ou de concentré de FIX/X. En post-opératoire, l'utilisation d'agents antifibrinolytiques devait être minimisée au maximum.										
Critère de jugement principal	Réponse clinique au traitement pour le contrôle des saignements pendant l'opération évaluée par l'investigateur définie comme « excellente », « bonne », « mauvaise » ou « non évaluable » (cf. tableau ci-dessous) (population ITT). L'efficacité du FX humain dans le contrôle des saignements périopératoires était évaluée en fonction : - De l'estimation clinique du volume de sang perdu pendant l'opération, - Du recours à la transfusion sanguine (unité de globules rouges conditionné ou unité de sang total) ou de perfusion de globules rouges autologues pendant et après l'opération, - Du nombre et la durée des saignements post-opératoire, - De la mesure de l'hémoglobine pré-opératoire, post-opératoire et à la sortie de l'étude. <i>Tableau 7 : Etude TEN03 : critères d'évaluation de la réponse clinique au traitement par FX humain en situation péri-opératoire</i> <table> <tr> <th>Réponse</th><th>Critères d'évaluation</th></tr> <tr> <td>Excellente</td><td>Paramètres similaires à ceux d'un patient sans trouble hématologique.</td></tr> <tr> <td>Bonne</td><td>Paramètres inférieurs à ceux d'un patient sans trouble hématologique, mais aucun produit supplémentaire contenant du FX humain n'a été nécessaire pour rétablir l'hémostase.</td></tr> <tr> <td>Mauvaise</td><td> Perte de sang excessive (définie comme une quantité de sang plus de 2 fois la quantité prédéfinie à laquelle on pouvait s'attendre chez un patient sans trouble hématologique pour ce type de chirurgie). <u>ET/OU</u> L'hémostase n'a pas été atteinte. <u>ET/OU</u> Des agents supplémentaires contenant du FX humain ont été nécessaires pour rétablir l'hémostase. </td></tr> <tr> <td>Non évaluable</td><td> Efficacité non évaluable. <u>OU</u> Administration d'agents supplémentaires contenant du FX humain (à l'exclusion des transfusions sanguines) nécessaires avant de pouvoir évaluer l'efficacité de COAGADEX. </td></tr> </table>	Réponse	Critères d'évaluation	Excellente	Paramètres similaires à ceux d'un patient sans trouble hématologique.	Bonne	Paramètres inférieurs à ceux d'un patient sans trouble hématologique, mais aucun produit supplémentaire contenant du FX humain n'a été nécessaire pour rétablir l'hémostase.	Mauvaise	Perte de sang excessive (définie comme une quantité de sang plus de 2 fois la quantité prédéfinie à laquelle on pouvait s'attendre chez un patient sans trouble hématologique pour ce type de chirurgie). <u>ET/OU</u> L'hémostase n'a pas été atteinte. <u>ET/OU</u> Des agents supplémentaires contenant du FX humain ont été nécessaires pour rétablir l'hémostase.	Non évaluable	Efficacité non évaluable. <u>OU</u> Administration d'agents supplémentaires contenant du FX humain (à l'exclusion des transfusions sanguines) nécessaires avant de pouvoir évaluer l'efficacité de COAGADEX.
Réponse	Critères d'évaluation										
Excellente	Paramètres similaires à ceux d'un patient sans trouble hématologique.										
Bonne	Paramètres inférieurs à ceux d'un patient sans trouble hématologique, mais aucun produit supplémentaire contenant du FX humain n'a été nécessaire pour rétablir l'hémostase.										
Mauvaise	Perte de sang excessive (définie comme une quantité de sang plus de 2 fois la quantité prédéfinie à laquelle on pouvait s'attendre chez un patient sans trouble hématologique pour ce type de chirurgie). <u>ET/OU</u> L'hémostase n'a pas été atteinte. <u>ET/OU</u> Des agents supplémentaires contenant du FX humain ont été nécessaires pour rétablir l'hémostase.										
Non évaluable	Efficacité non évaluable. <u>OU</u> Administration d'agents supplémentaires contenant du FX humain (à l'exclusion des transfusions sanguines) nécessaires avant de pouvoir évaluer l'efficacité de COAGADEX.										
Taille de l'échantillon	Aucun calcul formel de la taille de l'échantillon n'a été effectué. Le protocole prévoyait l'inclusion de 5 patients minimum et de 10 patients maximum, en prenant en compte les patients de l'étude TEN01. La taille de l'échantillon de l'étude TEN03 était adaptée en conséquence.										
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement principal et secondaires</u> Seules des analyses descriptives étaient prévues. Les analyses principales étaient réalisées dans la population Per Protocol, les analyses secondaires dans la population ITT. <u>Population d'analyse</u> - Population de tolérance : patients ayant reçu au moins une dose de FX humain. - Population Intent-to-Treat (ITT) : toutes les opérations survenues chez des patients ayant reçu au moins une dose de FX humain et qui ont subi l'opération. - Population Per Protocole : patients ayant reçu au moins une dose de FX humain qui ont subi l'opération et dont l'activité plasmatique en FX (FX:C) pré-opératoire était ≥ 70 UI/dl et dont les dosages ont été effectués selon le protocole. - o Population Per Protocole principale : patients ayant reçu au moins une dose de FX humain qui ont subi l'opération et dont l'activité plasmatique en FX (FX:C) pré-opératoire, <u>évaluée par le laboratoire central</u>, était ≥ 70 UI/dl et dont les dosages ont été effectués selon le protocole. - o Population Per Protocole secondaire : patients ayant reçu au moins une dose de FX humain qui ont subi l'opération et dont l'activité plasmatique en										

	FX (FX:C) pré-opératoire, <u>évaluée par le laboratoire local</u> , était ≥ 70 UI/dl et dont les dosages ont été effectués selon le protocole.	
Principaux amendements au protocole	Amendements	Principaux amendements au protocole
	Amendement 1 (07/06/2010)	- Les critères d'évaluation de la perte sanguine en situation péri-opératoire ont été modifiés pour intégrer le nombre de doses et le délai nécessaires pour arrêter le saignement. - Une définition de la perte de sang a été ajoutée en consultation avec un groupe d'experts internationaux.
	Amendement 2 (28/06/2010)	- Le critère de jugement principal était évalué pendant l'opération et non pendant et après l'opération.
	Amendement 5 (11/04/2012)	- La population Per Protocol a été redéfinie comme les patients ayant reçu au moins une dose de FX humain qui ont subi l'opération avec l'exclusion des patients dont l'activité plasmatique en FX (FX:C) avant l'administration du FX humain pré-opératoire était ≥ 20 UI/dl due à une administration récente d'un produit contenant du FX humain. Cet amendement permet d'éviter la confusion entre l'efficacité des différents produits.
	Amendement 7 (22/05/2012)	- Le critère de jugement principal pour les patients ayant reçu le FX humain en situation péri-opératoire a été modifié par la perte sanguine pendant et après l'opération évaluée par : - o l'estimation de la perte sanguine (par rapport au volume attendu chez un patient sans trouble hématologique), - o le recours à une transfusion sanguine, - o le nombre et la durée des saignements post-opératoires - o la mesure de l'hémoglobine pré-opératoire, post-opératoire et la sortie de l'hôpital. Les variables ci-dessus ont été combinées en une évaluation globale de la perte sanguine pendant et après l'opération par rapport à un patient sans désordre hématologique qui aurait subi la même opération. - Les analyses statistiques ont été effectuées sur la population <i>Intent-To-Treat</i>. Les patients inclus dans l'étude sous des versions précédentes du protocole étaient inclus dans la population d'analyse (s'ils y étaient éligibles). - La population <i>Per Protocol</i> est définie par toutes les opérations dont le niveau d'activité plasmatique du FX (FX:C) pré-opératoire était > 70 UI/dl et dont les dosages ont été effectués selon le protocole. Une analyse principale sur la population <i>Per Protocole</i> a été effectuée sur la base des niveaux d'activité plasmatique du FX (FX:C) mesurés par le laboratoire central d'analyse. Une analyse secondaire sur la population <i>Per Protocole</i> a été effectuée sur la base des niveaux d'activité plasmatique du FX (FX:C) mesurés par le laboratoire local d'analyse. La décision finale d'inclure les patients avec des données manquantes était effectuée par le comité de revue indépendant, qui prenait en compte le niveau des données manquantes. Tous les patients dont le niveau d'activité plasmatique en FX (FC:X) pré-opératoire était ≥ 20 UI/dl, mesuré par le laboratoire central d'analyse, due à l'administration récente d'un produit contenant du FX, étaient exclus de la population Per-Protocol.
	Amendement 8 (21/08/2012)	- L'investigateur devait évaluer la perte sanguine pendant l'opération le plus vite possible après la fermeture de la plaie plutôt que le plus vite possible après l'opération.

Effectifs

Deux (2) patients, ayant subi 2 interventions chacun, ont été inclus dans l'étude, soit 4 interventions évaluées, toutes considérées comme majeures (pontage aorto-coronarien, extraction dentaire multiple et deux implantations de prothèse totale du genou).

► Caractéristiques des patients

Les deux patients inclus étaient de sexe masculin, l'un avait 59 ans et l'autre 55 ans. Tous deux étaient atteints d'un déficit congénital mineur en FX (FX:C de 7 UI/dl et 8 UI/dl).

Le 1^{er} patient n'avait pas eu d'antécédent de saignement spontané et n'avait pas reçu de concentrés de facteurs de coagulation avant l'entrée dans l'étude. Pendant l'étude, il a reçu de l'acide tranexamique pour traiter des saignements lors des 2 opérations.

Le 2^{ème} patient avait présenté 2 saignements spontanés et avait reçu un concentré en facteur de coagulation 10 ans avant l'entrée dans l'étude.

► Résultats du critère de jugement principal

Deux des procédures ont été exclues de l'analyse principale d'efficacité en population PP en raison des différences significatives observées entre les mesures du FX:C plasmatique effectuées par le laboratoire local et le laboratoire central. Cependant, les quatre procédures étaient éligibles pour l'analyse secondaire de l'efficacité dans la population ITT.

Dans la population ITT, la réponse clinique au traitement en termes de contrôle des saignements pendant et après l'opération a été jugée par l'investigateur comme « excellente » pour les 4 (100%) chirurgies :

- Le volume estimé de la perte sanguine a été conforme aux attentes dans trois des quatre procédures chirurgicales (75,0%) et inférieur aux attentes dans une procédure chirurgicale (25,0%).
- Aucun des patients n'a eu de saignement et n'a donc eu besoin de transfusion sanguine pendant l'étude.
- Dans trois des quatre procédures chirurgicales, l'hémoglobine et l'hématocrite ont diminué en dessous de la limite inférieure de la plage normale après la chirurgie. Cependant, aucun de ces taux n'a été considéré comme cliniquement significatif par l'investigateur.

La dose totale médiane de FX pour maintenir l'hémostase était de 180,65 UI/kg. Le nombre médian de perfusions a été de 13. Le nombre médian de jours d'exposition jusqu'à ce qu'un patient ne présente plus de risque de saignement en raison de l'intervention chirurgicale était de 11,5.

7.1.2 Etude chez les enfants de moins de 12 ans : TEN 02

	Liesner R et al. Prophylactic treatment of bleeding episodes in children <12 years with moderate to severe hereditary factor X deficiency (FX humainD): Efficacy and safety of a high- purity plasma- derived factor X (FX humain) concentrate. Haemophilia. 2018;941–949.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01721681
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du facteur X administré en prophylaxie de routine dans la prévention des saignements chez les enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'un déficit congénital modéré à sévère (FX:C < 5 UI/dl).
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, simple bras, en ouvert, non stratifiée.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 20/04/2015 – 17/02/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : : 07/11/2016 Etude conduite dans 3 centres au Royaume-Uni.
Principaux critères d'inclusion	- Enfants de moins de 12 ans, - Consentement de l'enfant (pour les enfants âgés de 6 à 11 ans). - Déficit congénital sévère ou modéré en FX (FX:C < 5 UI/dl).

	- Antécédents d'hémorragie grave (hémorragie d'un score Vicenza de 3 ou 4 minimum ou une mutation du gène F10 causant un phénotype d'hémorragie grave documenté).
Principaux critères de non-inclusion	- Antécédents ou une suspicion de développement d'inhibiteurs du FX. - Thrombopénie (plaquettes $<50 \times 10^9/L$). - Maladie rénale cliniquement significative (créatinine sérique $>200 \mu\text{mol/L}$). - Maladie hépatique cliniquement significative (taux d'ALAT sérique >3 fois la limite supérieure normale (LSN)). - Autres coagulopathies ou thrombophilies. - Participation à une autre étude au cours des 30 derniers jours.
Schéma de l'étude	L'étude était divisée en 3 phases (Figure 5) : - Phase de sélection (environ 4 semaines) - Phase de traitement (environ 6 mois) - Phase de suivi (environ 4 semaines) : une réunion téléphonique était effectuée 28 jours après la dernière dose de FX humain. Figure 3 : Etude TEN02 : schéma de l'étude <pre> graph LR subgraph Phase_Selection [-4 semaines] V1[Visite de recrutement Eligibilité] end subgraph Phase_Traitement [Jour 1 à Semaine 26] V2[Visite d'inclusion: Visite 1 Evaluation de la récupération] P[Phase de traitement] end subgraph Phase_Suivi [Semaine 26] V5[Visite 5 Visite de fin d'étude Evaluation finale + de la récupération + des inhibiteurs du FX] end V1 --> V2 V2 --> P P --> V5 </pre> Facteur X (FX) 50 UI/kg à l'inclusion et quand nécessaire pour la prophylaxie de routine, 40-50 UI/kg 2 fois/semaine
Traitement étudié	Tous les enfants inclus devaient recevoir une prophylaxie au long cours à la posologie de 40 à 50 UI/kg, 2 fois/semaine. L'administration d'une 1^{ère} dose nominale de FX humain à 50 UI/kg avait lieu sous surveillance clinique, puis le FX humain était administré par les parents ou les tuteurs des enfants. Si nécessaire, une fois la 2^{ème} dose administrée et jusqu'à 6 semaines après l'inclusion, un ajustement de dose pouvait être réalisé aux visites 3 (entre le jour 9 et 28) et visite 4 (entre le jour 29 et 42). L'objectif était de maintenir un niveau d'activité plasmatique du FX humain d'au moins 5 UI/dl. Il était ensuite prévu que l'enfant suive un schéma posologique régulier. La durée minimale de l'étude était de 6 mois (26 semaines). Les patients devaient avoir au moins 50 jours d'exposition au traitement de l'étude. Les enfants pouvaient en parallèle recevoir COAGADEX (FX humain) : - pour traiter un saignement : 25 UI/kg pour les saignements mineurs et 50 UI/kg pour les saignements majeurs ; - en prophylaxie additionnelle sur une courte durée (par exemple : augmentation de l'activité physique ou pendant la réhabilitation d'une articulation suite à un saignement) : 40 à 50 UI/kg par injection. La dose maximale était de 60 UI/kg. <u>Traitements concomitants</u> Aucun traitement à base de FX n'était autorisé pendant la durée de l'étude. L'utilisation d'agents antibrinolytiques devait être minimisée pendant la durée de l'étude.

Critère de jugement principal	Réponse clinique au traitement en prophylaxie de routine pendant 6 mois (26 semaines) en termes de réduction de la fréquence des saignements par rapport à ce qui était attendu ¹⁶ (cf. Tableau 8) (population PP).			
	Tableau 8 : Etude TEN02 : critères d'évaluation de la réponse clinique au FX humain en prophylaxie de routine, évaluée par l'investigateur			
	Réponse	Critères d'évaluation selon l'investigateur		
	Excellente	Aucun saignement mineur ou majeur survenu pendant l'étude. OU Fréquence des saignements plus faible que prévue, compte tenu des antécédents médicaux et de traitement de l'enfant.		
	Bonne	Fréquence des saignements comme prévu, compte tenu des antécédents médicaux et de traitement de l'enfant.		
Parmi les critères de jugement secondaires	Mauvaise	Fréquence des saignements plus élevée que prévu, compte tenu des antécédents médicaux et de traitement de l'enfant. OU COAGADEX (FX humain) non efficace.		
	Non évaluable	L'enfant n'a pas effectué 6 semaines de traitement OU L'enfant a développé des inhibiteurs au FX. OU Absence d'atteinte du niveau minimal requis en raison de la non-compliance avec les dosages.		
	Réponse clinique en traitement des saignements évaluée par les parents ou les tuteurs des enfants pour tous les saignements et par l'investigateur pour les saignements traités à l'hôpital définie par « excellente », « bonne », « mauvaise » et « non évaluable » (cf. Tableau 9) (population PP).			
	Tableau 9 : Etude TEN02 : critères d'évaluation de la réponse clinique au traitement en traitement à la demande, évaluée par l'enfant/tuteur de l'enfant ou par l'investigateur			
	Réponse	Saignements externes	Saignements internes	Ménorragies
Excellente	Arrêt du saignement dans les 12 heures avec 1 dose	1 ou 2 doses nécessaires sur 48 heures	Pas de dose additionnelle nécessaire pour maintenir le saignement à un niveau gérable	
Bonne	Arrêt du saignement dans les 24 heures avec 1 ou 2 doses	3 doses nécessaires avec < 48 heures entre les 2 doses	1 ou 2 doses nécessaires pour maintenir le saignement à un niveau gérable	
Mauvaise	Arrêt du saignement après 24 heures après la 1 ^{ère} dose OU Arrêt du saignement avec > 2 doses OU Absence de réponse au traitement	> 3 doses nécessaires OU Absence d'efficacité du traitement	> 2 doses nécessaires pour maintenir le saignement à un niveau gérable OU Saignements non maintenus à un niveau gérable	
Non évaluable	Administration de FX humain mais administration d'une autre thérapie (PPSB, PFC ou FIX/X) avant que le FX humain ne soit efficace. OU Pas d'administration du FX humain pour traiter le saignement. Une autre thérapie a été administrée. OU Efficacité du FX humain non évaluée.			

¹⁶ La propension d'un sujet à saigner dépend d'un certain nombre de variables, notamment la mutation du gène FX et le phénotype qui en résulte, la condition physique du sujet (y compris les articulations cibles) et la fréquence des accidents causant un traumatisme physique. Compte tenu de la variabilité inter-patients, les critères d'efficacité ont été considérés pour chaque sujet individuel, en tenant compte de multiples variables et facteurs pertinents, tels que la conformité du sujet au protocole et l'atteinte des niveaux minimaux requis.

Taille de l'échantillon	Aucun calcul formel de la taille de l'échantillon n'a été effectué. Un minimum de 8 patients et un maximum de 12 patients âgés de moins de 12 ans devaient être inclus dans l'étude afin d'obtenir au moins 8 patients évaluable dont un minimum de 4 patients âgés de 0 à 5 ans et de 4 patients âgés de 6 à 11 ans. Au moins 4 patients évaluable devaient avoir un déficit congénital en FX sévère.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement principal et secondaires</u> Seules des analyses descriptives étaient prévues. <u>Analyse du critère de jugement principal</u> Les analyses descriptives de critère de jugement principal incluaient le nombre et le pourcentage d'enfants dont l'efficacité était « excellente », « bonne », « mauvaise » ou « non évaluable » prenant en compte le risque de saignements (haut risque ou bas risque). <u>Populations d'analyse :</u> - Population <i>Intent-To-Treat</i> (ITT) ou population de tolérance : enfants qui ont reçu au moins une dose de médicament de l'étude. - Population Per Protocole (PP) : enfants qui ont complété au moins 6 mois (26 semaines) et au moins 50 jours d'exposition au traitement en prophylaxie de routine à une dose prévue au protocole.

Résultats

► Effectifs

Neuf (9) enfants ont été inclus dans l'étude et ont reçu au moins une dose de traitement : 4 patients âgés de moins de 5 ans et 5 patients âgés entre 6 et 11 ans.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des enfants inclus était de 7,3 ans et le poids moyen était de 26,7 kg. La majorité des enfants était de sexe féminin (55,6%).

Huit (8) enfants présentaient un déficit congénital en FX sévère et 1 enfant présentait un déficit congénital en FX modéré. Tous les enfants ont été catégorisés à bas risque de saignement spontanés¹⁷.

Les principales caractéristiques de la maladie sont présentées dans le Tableau 10 ci-après.

Tableau 10 : Etude TEN02 : caractéristiques de la maladie à l'inclusion (population de tolérance)

	Groupe 0-5 ans N = 4	Groupe 6-11 ans N = 5	Total N = 9
Délai depuis le diagnostic (ans)			
Moyenne ± ET	3,0 ± 0,5	10,6 ± 1,4	7,2 ± 4,2
Min-Max	2,5 ; 3,6	8,5 ; 11,9	2,5 ; 11,9
Activité plasmatique du FX humain (UI/dl)			
Moyenne ± ET	2,3 ± 1,9	1,9 ± 1,2	2,1 ± 1,5
Min-Max	1c ; 5	1c ; 4	1c ; 5
Délai depuis la plus basse concentration en FX humain (ans)			
n	2,9 ± 0,5	9,2 ± 2,1	6,4 ± 3,6
Moyenne ± ET	2,5 ; 3,6	6,2 ; 11,6	2,5 ; 11,6
Concentration en FX humain la plus basse (UI/dl)^a			
Moyenne ± ET	1,5 ± 0,6	1,8 ± 1,3	1,7 ± 1,0
Min-Max	1c ; 2	1c ; 4	1c ; 4

► Principaux antécédents de saignements à l'inclusion

¹⁷ Patients qui répondaient à tous les critères suivants :

- Prophylaxie de routine pendant au moins un an immédiatement avant l'entrée dans l'étude.
- Au maximum un épisode de saignement spontané mineur (autre que des saignements de gencives ou des ecchymoses), nécessitant une évaluation clinique au cours de l'année écoulée.
- Absence de saignements spontanés majeurs au cours de l'année écoulée.

A l'inclusion, 21 saignements antérieurs ont été rapportés chez les 9 enfants inclus dans l'étude dont 7 (63,6%) qui avaient présenté un saignement externe, 6 (55,5%) un saignement interne et 1 (9,1%) des ménorragies. La majorité des patients avait présenté des saignements spontanés (81,8%).

Parmi les 21 saignements antérieurs rapportés, 10 étaient externes, 9 étaient internes et 2 étaient des ménorragies et la majorité était spontanée (76,1%).

La durée moyenne des saignements était de 87,8 heures (min-max : 24,0-205,0) pour les saignements dont la durée avait été rapportée.

► Description des saignements

Avec une durée médiane de traitement en prophylaxie de routine de 6,21 mois dans l'étude, **10 saignements** (3 majeurs, 6 mineurs et 1 dont la sévérité n'a pas été évaluée) ont été rapportés **chez 3 enfants sur les 9** inclus dans la population PP soit un nombre moyen de saignement de 1,1 par enfant au cours de l'étude (min-max : 0-5). Trois (3) saignements étaient des saignements spontanés du nez (3 chez un même patient), les autres saignements ont été causés par des blessures ou des ménorragies.

Parmi les 10 saignements :

- 6 (60%) n'ont pas nécessité l'administration d'une dose supplémentaire par rapport à celle reçue de manière prophylactique
- 4 (40%) saignements ont nécessité l'administration au domicile du patient d'une dose additionnelle de FX humain chez 2 patients. Ces saignements sont survenus chez 2 patients âgés entre 6 et 11 ans qui présentaient un déficit congénital en FX sévère et qui a expérimenté. Pour 1 patient il s'agissait d'un saignement mineur spontané au niveau de la muqueuse nasale et de deux saignements majeurs spontanés au niveau de la muqueuse nasale. Pour le 2nd il s'agissait d'un saignement majeur de type ménorragie.

► Critère de jugement principal

La **réponse clinique à COAGADEX (FX humain) en prophylaxie de routine**, a été jugée par l'investigateur comme « excellente » pour tous les enfants (population PP), en raison soit de l'absence de saignement survenu pendant la période de l'étude ou d'une fréquence de saignement plus faible que celle attendue compte tenu des antécédents médicaux et de traitement de l'enfant.

Au total, 93,7% (n=503/537) des perfusions administrées dans le cadre de la prophylaxie de routine l'ont été au domicile du patient. Le nombre de doses prophylactiques administrées était similaire entre les 2 groupes d'âge (9,51 administrations/mois/enfant dans le groupe 0-5 ans et 9,16 dans le groupe 6-11 ans), avec un intervalle médian entre 2 doses de 3,0 jours (min-max : 2-8).

La dose moyenne par perfusion était de 38,76 UI/kg (min-max : 18,0-47,3 UI/kg), légèrement plus élevée dans le groupe 0-5 ans que dans le groupe 6-11 ans (40,13 UI/kg versus 37,66 UI/kg).

► Critère de jugement secondaire

- Réponse clinique au traitement pour les saignements intercurrents sous prophylaxie

Pour les **4 saignements survenus sous prophylaxie** et ayant nécessité un traitement par FX humain, la réponse clinique au traitement a été évaluée comme « excellente » par les parents ou les tuteurs des enfants pour 3 saignements (saignement arrêté dans les 12 heures après 1 administration), et n'a pas été évaluée pour 1 saignement. L'investigateur a par ailleurs évalué la réponse clinique pour les 3 saignements majeurs, qu'il a jugé « excellente » pour 2 saignements. Le 3^{ème} saignement n'a pas été évaluée.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Données chez les adultes et adolescents d'au moins 12 ans

Exposition aux traitements

Dans l'étude TEN01, 16 patients ont reçu au moins une dose de FX humain pour le traitement et la prophylaxie des saignements et pour la prise en charge péri-opératoire (population de tolérance). La durée moyenne de participation était de 457,9 ($\pm 284,32$) jours, avec une durée médiane d'exposition au traitement de 17,0 jours (min-max : 3-111).

Dans l'étude TEN03, 2 patients ont reçu au moins une dose de FX humain en situation péri-opératoire au cours de 2 opérations chacun soit 4 patients randomisés au total (population de tolérance).

Le nombre médian de perfusions par opération était de 13 (min-max : 2-15). La durée totale d'exposition était de 40 jours soit une moyenne de 10 jours par opération.

Résumé des événements indésirables

Dans l'étude TEN01, tous les patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI), avec un total de 176 EI en majorité de sévérité légère à modérée. Treize (7,4%) ont été considérés comme graves. Les EI les plus fréquents étaient les céphalées (50,0% des patients), les rhinopharyngites (43,8%), les douleurs dorsales (37,5%), la douleur aux extrémités (37,5%) et les arthralgies (31,3%).

Dans l'étude TEN03, 3 patients (75%) durant la période de traitement ont rapporté 26 EI. Aucun EIAT n'a été considéré comme grave et aucun EIAT n'a entraîné de décès au cours de la phase de traitement (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Les EI les plus fréquents étaient la constipation (75,0%), la dyspepsie (75,0%), les œdèmes périphériques (50,0%) et les douleurs opératoires (50,0%).

Evènements indésirables graves

Aucun EI n'a été considéré comme grave dans l'étude TEN03. Dans l'étude TEN01, 6 (37,5%) patients ont rapporté 13 EIG apparus sous traitement, incluant un décès (6,3%) :

- Hémorragiemusculaire (saignement de l'avant-bras droit) et anémie préexistante : 2 patients,
- Gastrite aiguë, ulcère gastrique aggravé avec infection à H pylori, syncope, abcès dentaire et dysménorrhée : survenus chacun chez un patient.

En dehors du décès dû à une pneumonie et une infection nosocomiale considéré sans lien avec le traitement, aucun sujet n'a arrêté l'étude en raison des EI.

Aucun EI n'a été considéré comme grave dans l'étude TEN03.

Evènements indésirables liés au traitement

Dans l'étude TEN01, 2 patients (12,5%) ont rapporté 6 EIATs considérés comme possiblement lié au traitement selon l'avis de l'investigateur : fatigue (2 évènements chez 1 patient), érythème au niveau du site de l'injection (2 évènements chez 1 patient), douleur au niveau du site de l'injection (1 événement chez 1 patient) et douleur dorsale (1 événement chez 1 patient).

7.3.1.2 Données chez les enfants de moins de 12 ans : étude TEN02

Exposition au traitement

Dans l'étude TEN02, 9 enfants de moins de 12 ans ont reçu au moins une dose de traitement pour une prophylaxie de routine (population de tolérance).

La durée moyenne d'exposition était de 9,4 ($\pm 3,0$) mois, avec un nombre total de jours d'exposition au traitement de 665 jours, soit une moyenne de 73,4 jours par enfant. La dose moyenne par perfusion était de 38,99 UI/kg.

Résumé des événements indésirables

Huit (88,9%) enfants ont rapporté 28 EI pendant la phase de traitement, en majorité de sévérité légère à modérée. Un enfant a rapporté 2 (7,1%) EI graves. Les EI les plus fréquents étaient la fièvre (3 patients), la toux (3 patients) et les rhinopharyngites (3 patients).

Evènements indésirables graves

Un (11,1%) patient a rapporté 2 EI graves qui ont nécessité une hospitalisation (infection du système respiratoire et grippe apparus 88 et 159 jours après la 1^{ère} dose de FX humain, respectivement). Les 2 EIG n'ont pas été considérés par l'investigateur comme lié au traitement. Aucun décès n'a été rapporté pendant la durée de l'étude.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de COAGADEX (FX humain) (version 8) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Hypersensibilité ou réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie
Risques importants potentiels	- Développement d'inhibiteurs - Transmission de virus - Encéphalopathies spongiformes transmissibles - Traçabilité du produit inadéquate - Thrombogénicité (en particulier pour les utilisations non indiquées sur l'étiquette et les cas de surdosage)
Informations manquantes	- Expérience clinique très limitée chez la femme enceinte et aucune expérience chez les femmes allaitantes - Données cliniques pour l'utilisation chez les patients de plus de 60 ans

Le PGR initial incluait « données cliniques limitées sur la tolérance à long terme » en tant qu'informations manquantes. Les données de l'étude observationnelle TEN05 (cf. paragraphe 7.4.1), soumises à l'EMA en 2018 lors d'une demande de variation de type II, ont entraîné la suppression de cet item.

Le PGR ne prévoit plus d'activités particulières autre que les activités de routine.

7.3.3 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR disponible couvre la période de 17 mars 2019 au 16 mars 2020. Les données présentées ci-dessous correspondent aux données cumulées issues des études cliniques et de la commercialisation de COAGADEX (FX humain).

Données issues de la commercialisation

COAGADEX (FX humain) a été autorisé pour la 1^{ère} fois aux Etats-Unis, le 20 octobre 2015, puis en Europe (AMM centralisée) le 16 mars 2016.

Depuis le 20 octobre 2015, l'exposition cumulée après commercialisation est de 11 259 doses de COAGADEX (FX humain) soit 19 140 250 UI. Depuis cette date, 10 effets secondaires non graves ont été rapportés et 1 seul effet secondaire grave (arrêt cardiaque d'une patiente de plus de 80 ans avec antécédent de maladie cardiaque).

Données issues des études cliniques

Le développement clinique de COAGADEX a débuté le 31 juillet 2009. L'exposition clinique cumulée à la date de fin de période du présent PSUR est de 27 patients. Lors du développement clinique de COAGADEX, 18 événements indésirables graves ont été rapportés et aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence depuis 2015.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables qui sont survenues à la fréquence la plus élevée étaient un érythème au site de perfusion, une douleur au niveau du site de perfusion, de la fatigue et des dorsalgies.

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure angioedème, sensation de brûlure et de picotement au site de perfusion, frissons, bouffées de chaleur, urticaire généralisée, maux de tête, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées au cours du traitement d'autres hémophilies et dans certains cas, ont pu évoluer vers une anaphylaxie sévère (incluant un choc). Des réactions d'hypersensibilité, des réactions allergiques et des anaphylaxies n'ont pas été rapportées dans les études cliniques avec COAGADEX.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours d'études cliniques impliquant 27 patients traités par COAGADEX. Les fréquences ont été évaluées conformément à la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Les fréquences correspondant à peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$) ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Affections musculosquelettiques et systémiques	Dorsalgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site de perfusion	Fréquent
	Fatigue	
	Douleur au niveau du site de perfusion	

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez les enfants sont supposées être identiques à celles des adultes (voir rubrique 5.1).

Pour les informations sur la sécurité concernant les agents transmissibles, voir la rubrique 4.4 ».

07.4 Données d'utilisation :

7.4.1 Etude observationnelle TEN 05 dans le cadre d'un usage compassionnel

► Méthode

L'étude TEN05 est une étude rétrospective, multicentrique, descriptive, dont l'objectif principal était de collecter des données d'utilisation de COAGADEX (FX humain) **en traitement à la demande, en prophylaxie de routine, en péri-opératoire et en prophylaxie de courte durée**, lors d'un usage compassionnel au Royaume-Uni, en Allemagne, en Espagne, en Turquie et aux Etats-Unis.

La période couverte par cette étude est du 30 mars 2011, date à laquelle le 1^{er} patient a commencé un programme d'usage compassionnel, au 31 décembre 2015, date du gel de la base de données.

Les critères d'inclusion des patients dans l'étude étaient :

- Patients, quel que soit l'âge, atteints d'un déficit congénital en FX (quelle que soit la sévérité)
- Patients recevant du FX humain à travers un programme d'usage compassionnel.

Les critères de non-inclusion dans l'étude étaient :

- Patients participant à une autre étude clinique interventionnelle liée à l'hémostase alors qu'ils recevaient le FX humain à travers un programme d'usage compassionnel.

Les critères d'évaluation étaient :

- La réponse clinique globale au traitement en prophylaxie de routine et en traitement à la demande, évaluée par l'investigateur (cf. critères d'évaluation tableau 11 ci-dessous).

- En prophylaxie de routine : le nombre moyen de saignements par an et par mois, évalué par le patient et incluant la sévérité, la localisation, la cause et la dose totale (en UI et UI/kg) par an et par mois.
- En traitement à la demande : la réponse clinique au traitement évaluée par l'investigateur et définie par « efficace » et « non efficace ». Le terme « efficace » était défini comme l'obtention d'une hémostase avec le nombre attendu de doses de FX humain pour la gravité de l'hémorragie.

Tableau 11 : Etude TEN05 : critères d'évaluation de la réponse clinique globale au traitement par COAGADEX (FX humain), évaluée par l'investigateur

Réponse	Critères d'évaluation la selon l'investigateur
Excellente	Le contrôle des saignements a régulièrement atteint ou dépassé les attentes.
Bonne	Le contrôle des saignements a été inférieur aux attentes, mais reste adéquate.
Mauvaise	COAGADEX (FX humain) n'a pas fourni une hémostase satisfaisante.
Non évaluable	La réponse clinique à COAGADEX (FX humain) n'a pas pu être évaluée pendant l'étude (par exemple aucun saignement nécessitant un traitement, ou autre traitement de remplacement administré pour traiter les saignements pendant l'étude).

Les populations d'analyse étaient :

- **Population de tolérance** : patients ayant reçu au moins une dose de traitement.
- **Population « prophylaxie de routine »** : patients ayant reçu le FX humain en prophylaxie de routine.
- **Population « traitement à la demande »** : patients ayant reçu le FX humain en traitement à la demande.
- **Population « prophylaxie de courte durée »** : patients ayant reçu le FX humain en prophylaxie à court terme.
- **Population « péri-opératoire »** : patients ayant reçu le FX humain en situation péri-opératoire.

► Résultats

Effectifs

Quinze (15) patients, issus de 12 centres investigateurs, ont été inclus dans l'étude TEN05 et ont reçu au moins une dose de traitement. Aucun patient n'a été exclu de l'étude.

Les patients ont reçu le FX humain (plusieurs modalités possibles) :

- En prophylaxie de routine : 8 patients (6 patients âgés ≥ 12 ans et 2 patients < 12 ans), dont 4 patients également en prophylaxie de courte durée,
- En traitement à la demande : 11 patients dont 3 patients sous prophylaxie de routine,
- En traitement à la demande sans prophylaxie de routine : 8 patients, dont 2 patients également en prophylaxie de courte durée,
- En prophylaxie de courte durée : 6 patients,
- En situation péri-opératoire : 3 patients.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Avant le début de l'utilisation dans les programmes d'usage compassionnel, l'âge moyen était de 20,3 ans (min-max : 1-43) avec 13 (86,7%) patients âgés de 12 ans et plus et 2 (13,3%) patients âgés de 0 à 11 ans.

Parmi les 15 patients, 12 (80,0%) présentaient un déficit congénital en FX sévère et 3 (20,0%) un déficit congénital modéré. Le délai moyen depuis le diagnostic était de 17,7 ans (min-max : 1,42-32,11).

Parmi les patients âgés d'au moins 12 ans, tous avaient déjà reçu le FX humain dans l'étude TEN01, 69,2% avaient déjà reçu des concentrés de plusieurs sanguins (mélanges de FIX/X), 61,5% avaient déjà reçu du plasma frais congelé et 38,5% avaient déjà reçu des concentrés de complexe prothrombique.

Parmi les patients âgés de moins de 12 ans, aucun n'avait reçu le FX humain dans une étude clinique ou des complexes de FIX/X, tous avaient déjà reçu des concentrés de complexe prothrombique et 50% du plasma frais congelé.

Il a été rapporté que plus de la moitié des patients (53,3%) avaient eu plus de 10 saignements au cours des 12 derniers mois.

Résultats des critères de jugement

- Réponse clinique globale évaluée par l'investigateur (en prophylaxie de routine et en traitement à la demande)

Les investigateurs ont évalué la réponse clinique globale au FX humain comme « excellente » pour 14 (93,3%) patients et comme « bonne » pour 1 (6,7%) patient.

- Réponse clinique en prophylaxie de routine

Parmi les 8 patients sous traitement prophylactique de routine, 4 recevaient une perfusion par semaine (dont 2 sujets passés à une perfusion tous les 2 jours pendant une courte période), 3 recevaient une perfusion tous les 3 jours, et 1 une perfusion tous les 15 jours. Les doses administrées pour la prophylaxie de routine étaient nettement supérieures chez les patients les plus jeunes en comparaison aux plus âgés : dose moyenne par perfusion de 51,06 UI/kg chez les patients <12 ans et de 26,30 UI/kg chez les enfants ≥12 ans.

Un total de 17 saignements a été rapporté chez 4 des 8 (50%) patients ayant reçu COAGADEX (FX humain) en prophylaxie de routine, tous âgés d'au moins 12 ans.

Sur la population totale des 8 patients, le nombre moyen de saignements annualisé a été de 1,08 saignement/an/patient.

Parmi les 17 saignements survenus sous prophylaxie de routine, 10 ont été traités avec COAGADEX (FX humain) chez 3 patients. La dose moyenne par perfusion pour traiter ces saignements a été de 26,67 UI/kg (min-max : 21,93-29,71).

- Réponse clinique au traitement à la demande

Quatre-vingt-huit (88) saignements ont été rapportés chez 12 patients (tous âgés ≥12 ans). La sévérité n'a pas été enregistrée pour 47 saignements. Parmi les 41 autres saignements, 34 étaient mineurs et 7 majeurs¹⁸. La majorité des saignements était des ménorragies (37 saignements) et des saignements d'origine traumatique (28 saignements).

Parmi les 88 saignements, 79 ont été traités par FX humain chez 11 patients. Dans tous les cas le traitement a été considéré comme efficace, c'est-à-dire que l'hémostase avait été atteinte avec le nombre prévu de doses de FX humain fonction de sa sévérité. Les 9 saignements n'ayant pas nécessité de traitement par FX humain étaient mineurs (traités par acide tranexamique ou PCC ou non traités).

Parmi les 12 patients ayant présenté un saignement, le nombre moyen de saignements annualisé était de $7,1 \pm 6,4$ (min-max : 1-17,4).

Les patients sous prophylaxie ont nécessité une dose légèrement plus élevée de COAGADEX (FX humain) pour traiter un saignement que ceux exclusivement traités à la demande.

- Réponse clinique en situation péri-opératoire

Trois (3) patients ont reçu du FX humain en situation péri-opératoire (2 opérations dentaires chez des patients ≥ 12 ans et 1 pose de chambre implantable chez un patient < 12 ans). Lors des extractions dentaires, des agents antifibrinolytiques ont également été administrés en plus de COAGADEX (FX humain). Une seule injection de COAGADEX (FX humain) a été administrée dans le cadre des extractions dentaires (27,1 à 28,5 UI/kg). Pour la pose de chambre implantable, une dose de 72,8 UI/kg a été administrée à J1 puis une perfusion quotidienne de 48,5 UI/kg au cours des 5 jours suivants. Aucun saignement périopératoire excessif de la plaie n'a été signalé au cours des procédures réalisées.

¹⁸ Un saignement majeur a été défini comme un saignement gastro-intestinal grave, hémorragie intracérébrale, hémarthrose grave, ménorragie majeure et hématome musculaire grand et/ou compliqué. Un saignement mineur a été défini comme une épistaxis, un saignement de gencives, des ménorragies faibles et des hématomes superficiels.

Tolérance

Aucun évènement indésirable considéré comme au moins possiblement lié au traitement (les seuls devant être rapportés) n'a été rapporté pendant la période de l'étude, en particulier aucune réaction liée à la perfusion ni aucun développement d'inhibiteur.

7.4.2 Expérience en France

Une patiente ayant un déficit en FX humain bénéficie depuis le 17 Mai 2020 d'un accès au COAGADEX (FX humain). Cet accès dérogatoire a été autorisé par l'ANSM par le biais d'une importation à titre exceptionnel, qui a déjà été renouvelée deux fois¹⁹.

L'adolescente est traitée pour un déficit majeur en facteur X associé à un déficit très modéré en facteur VII. Précédemment traitée sous PPSB, acide tranexamique et supplémentation en fer (anémie avec carence en fer récurrente), son bilan biologique a amené son médecin à souhaiter un accès précoce au COAGADEX (FX humain).

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de COAGADEX (FX humain) pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques et la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X repose essentiellement sur 3 études de phase III, non comparatives, réalisées en ouvert : 2 études chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans et 1 étude chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Traitement des saignements

Une étude non comparative a évalué COAGADEX (FX humain) dans le traitement des épisodes hémorragiques spontanés, traumatiques et ménorragiques chez 16 patients âgés de 12 ans et plus atteints d'un déficit héréditaire en facteur X modéré à sévère (FX:C < 5 UI/dl) avec une dose moyenne totale de 30,25 UI/kg.

L'efficacité de COAGADEX (FX humain) dans le traitement des épisodes hémorragiques a été évaluée par le patient et/ou l'investigateur pour chaque nouvel épisode hémorragique, à l'aide d'une échelle d'évaluation ordinale prédéfinie : excellent, bon, mauvais et non évaluable. Sur les 208 épisodes hémorragiques traités par COAGADEX (FX humain), 187 épisodes hémorragiques chez 15 patients ont été évalués. Quatre-vingt-dix-huit (53 %) étaient des épisodes hémorragiques majeurs et 88 (47 %) des hémorragies mineures (une hémorragie n'a pas été évaluée). L'efficacité de COAGADEX (FX humain) a été jugée bonne (7 %) ou excellente (91 %) dans 98 % des épisodes hémorragiques traités. Pour 4 épisodes hémorragiques survenus chez deux patients, le traitement a été considéré comme un échec.

Dans une étude non comparative de phase 3 incluant des patients de moins de 12 ans recevant une prophylaxie de routine par COAGADEX (FX humain), 4 saignements sont survenus sous prophylaxie et ont nécessité un traitement par COAGADEX (FX humain). La réponse clinique au traitement a été évaluée comme « excellente » par les parents ou les tuteurs et l'investigateur pour les 3 saignements évaluable.

Prophylaxie des épisodes hémorragiques

Une étude non comparative visait à évaluer l'utilisation de COAGADEX (FX humain) en prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez neuf enfants âgés de moins de 12 ans ayant un déficit modéré à sévère, sur une durée de 6 mois. L'âge moyen était de 7,3 ans (2,6 à 11,9 ans). Huit patients présentaient un déficit en FX sévère et 1 patient un déficit modéré. Quatre patients étaient âgés de 2,6 à 5 ans et cinq étaient âgés de 6 à 11 ans. La prophylaxie de routine était débutée à des doses de 40 à 50 UI/kg pendant les six premières semaines. La dose prophylactique moyenne par perfusion par patient était de 39,77 UI/kg, comprise entre 18,0 à 47,3 UI/kg. L'intervalle posologique médian chez les neuf enfants était de 3 jours (intervalle de 2 à 8 jours). Six enfants sur

¹⁹ La demande initiale n'était pas éligible à une ATU nominative en raison de l'AMM européenne délivrée en 2016.

9 sont restés exempts d'hémorragies pendant la prophylaxie de routine. Trois enfants sur 9, un de moins de 5 ans et deux dans la tranche d'âge de 6 à 11 ans, ont présenté un total de 10 épisodes hémorragiques dus à des épistaxis, un traumatisme ou des ménorragies, dont 4 traités efficacement par une perfusion unique de COAGADEX (FX humain).

Au cours de l'étude TEN01 incluant des patients de 12 ans et plus, une prophylaxie de routine a été utilisée par deux patients pendant 7 à 8 mois (1 perfusion de 25 UI/kg toutes les 2 semaines pour l'un, et une fois par semaine pour l'autre). Aucun des patients n'a eu une hémorragie pendant ces périodes.

Hémostase chirurgicale

COAGADEX (FX humain) a été évalué pour la prise en charge péri-opératoire chez cinq patients âgés de 14 à 59 ans atteints d'un déficit mineur (n = 2), modéré (n = 1), ou sévère (n = 2), qui ont subi au total sept interventions chirurgicales.

Pour toutes les interventions chirurgicales, COAGADEX (FX humain) a été évalué comme excellent (aucune hémorragie post-opératoire, aucun besoin transfusionnel, et la perte de sang n'a pas été supérieure à « ce qui était prévu ») pour contrôler la perte de sang pendant et après la chirurgie. Pour la chirurgie majeure, un nombre médian de 13 perfusions (intervalle de 2 à 15 perfusions) et une dose cumulée médiane de 181 UI/kg (intervalle de 45 à 210 UI/kg) ont été nécessaires pour maintenir l'hémostase. Pour la chirurgie mineure, un nombre médian de 2,5 perfusions (intervalle de 1 à 4 perfusions) et une dose cumulée médiane de 89 UI/kg (intervalle de 51 à 127 UI/kg) ont été nécessaires pour maintenir l'hémostase.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études déposées.

► Tolérance

Au cours des essais cliniques, les réactions indésirables les plus fréquentes avec COAGADEX (FX humain) ont été un érythème au site de perfusion, une douleur au niveau du site de perfusion, de la fatigue et des dorsalgies. Des réactions d'hypersensibilité, des réactions allergiques et des anaphylaxies n'ont pas été rapportées dans les études cliniques avec COAGADEX (FX humain). Aucun cas de transmission virale ni d'inhibiteur du FX n'a par ailleurs été mis en évidence.

Les risques importants identifiés dans le PGR sont une hypersensibilité et des réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie. Les risques importants potentiels sont notamment le développement d'inhibiteurs, la transmission de virus, les encéphalopathies spongiformes transmissibles et la thrombogénicité (en particulier pour les utilisations non indiquées et les cas de surdosage). Les informations manquantes identifiées sont notamment l'expérience clinique très limitée chez la femme enceinte, l'absence d'expérience chez les femmes allaitantes. Le RCP mentionne qu'il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de COAGADEX (FX humain) au cours de la grossesse et de l'allaitement et que par conséquent son utilisation dans ces situations ne doit être envisagée qu'en cas d'absolue nécessité.

A noter que le PGR initial incluait « données cliniques limitées sur la tolérance à long terme » en tant qu'informations manquantes. Les données de l'étude observationnelle TEN05 ont conduit à la suppression de cet item. Dans cette étude ayant inclus 15 patients traités par COAGADEX (FX humain) dans le cadre d'un usage compassionnel en Europe (aucun en France), aucun événement indésirable considéré comme au moins possiblement lié au traitement (les seuls devant être rapportés) n'a été signalé pendant la période de l'étude, en particulier aucune réaction liée à la perfusion ni aucun développement d'inhibiteur du FX.

La Commission Européenne a entériné le renouvellement de l'Autorisation de Mise sur le Marché de COAGADEX (FX humain) le 17/03/2021 et confirmé que ce médicament ne fait plus l'objet d'une surveillance renforcée (RCP en cours de mise à jour).

► Discussion

Le développement clinique de COAGADEX (FX humain) repose sur des études ouvertes, non contrôlées. Bien que portant sur un nombre limité de patients, les études montrent une efficacité

clinique de COAGADEX (FX humain) aussi bien pour la prophylaxie que pour le traitement à la demande des saignements, y compris en situation peropératoire. L'efficacité a été évaluée selon des critères habituels pour ce type de médicament, avec toutes les limites et difficultés de cette évaluation compte tenu de la part de subjectivité, en particulier pour les saignements non extériorisés, d'autant qu'il s'agit d'études ouvertes et non comparatives.

Malgré un nombre limité de patients dans les essais cliniques, du fait de l'extrême rareté de la maladie, les données de tolérance sont rassurantes, en l'absence d'inhibiteur anti-FX et d'événement thromboembolique rapporté au cours des études cliniques. Ceci est par ailleurs conforté par l'étude rétrospective ayant inclus des patients traités à titre compassionnel, et par les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de COAGADEX (facteur X de coagulation humaine) sur la morbidité et sur la qualité de vie, lié aux améliorations potentielles des conditions de soins par l'apport exclusif en facteur X, avec un dosage précis, et des volumes et un temps d'injection réduits, par rapport aux traitements actuellement disponibles (PPSB et PFC, qui impliquent l'administration d'autres facteurs de coagulation inutiles et potentiellement thrombogènes notamment en cas d'administrations répétées, et ne permettent pas une titration précise en facteur X). A noter qu'à ce jour cet impact n'est pas démontré.

En conséquence, COAGADEX (facteur X de coagulation humaine) apporte une réponse au besoin médical non couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Une étude non-interventionnelle, TEN 06, est en cours pour répondre à une demande de la FDA. L'objectif de cette étude post-enregistrement est d'obtenir des données d'efficacité hémostatique de COAGADEX (FX humain) péri-opératoires pour deux sujets ayant une insuffisance sévère en FX basée sur la définition spécifiée par le protocole avec un niveau d'activité plasmatique basal de <1IU/dl.

7.6.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X est déterminée par la sévérité de la maladie et le risque de saignement associé. Les traitements utilisés pour traiter ou prévenir les saignements comprennent les médicaments non spécifiques (antifibrinolytiques pour les saignements muqueux, traitements hormonaux pour le contrôle des ménorragies) et le traitement substitutif par facteur X.

Le traitement à la demande des saignements est parfois suffisant, lorsque les saignements sont rares et peu sévères, mais une prophylaxie à plus ou moins long terme peut être indiquée, par exemple chez les patients ayant présenté une hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, ceux présentant des saignements spontanés à type d'hémarthroses, chez des femmes dont les règles ne peuvent pas ou ne sont pas contrôlées par d'autres traitements (hormones, antifibrinolytiques), ou chez les femmes enceintes ayant présenté des complications obstétricales liées à leur déficit.

En France, aucun concentré de facteur X de coagulation spécifique n'est actuellement disponible. Le traitement substitutif des déficits congénitaux en FX repose donc sur l'administration intraveineuse :

- de complexe prothrombique humain (PPSB) : concentré composé d'un mélange de plusieurs facteurs de coagulation plasmatiques en proportion et unité variables selon la spécialité (facteurs II, VII, FX et FIX). Trois spécialités disponibles (CONFIDEX, KANOKAD, OCTAPLEX), autorisées dans le traitement des saignements et la prophylaxie péri-opératoire lors d'un déficit congénital en l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible. Dans ses avis²⁰, la Commission a considéré que chez les patients ayant un déficit congénital en l'un des facteurs vitamine K dépendant, le recours à un PPSB devrait être exceptionnel : il est réservé aux rares situations où aucun concentré en facteur de coagulation spécifique n'est rapidement disponible pour le traitement des hémorragies sévères ou leur prophylaxie péri-opératoire (en urgence). Il convient de noter qu'aucune étude n'a évalué l'efficacité des PPSB chez les patients ayant un déficit congénital en facteur II ou X.
- ou à défaut de plasma frais congelé (PFC), qui contient tous les facteurs de coagulation. Le PFC a 2 statuts en France : produit sanguin labile ou médicament dérivé du sang avec une spécialité (OCTAPLASG) indiquée en thérapie de substitution en cas de déficits en facteurs de coagulation, lorsqu'un concentré de facteur de coagulation spécifique n'est pas disponible, ou dans les situations d'urgence lorsqu'un diagnostic de laboratoire précis n'est pas possible. Dans son avis²¹, la Commission a considéré qu'OCTAPLASG (protéines plasmatiques humaines) avait une place de 2^{ème} intention dans les déficits autres qu'en FV, FXI, FXIII, protéine S et plasminogène.

Ces options thérapeutiques contiennent d'autres facteurs de la coagulation que le FX déficitaire et ne sont pas titrés précisément en facteur X. Les PPSB sont plus particulièrement associés à un risque potentiel de thrombose notamment en cas d'administration répétée, et les PFC à un risque de surcharge volumique et d'hypersensibilité.

Il n'existe pas de recommandations françaises pour la prise en charge des déficits congénitaux en FX. La Fédération Mondiale de l'Hémophilie **Erreur ! Signet non défini.** ainsi qu'un consensus d'expert européen pour le traitement des maladies rares (EN-RBD) de 36 pays réunis en 2013²² et les recommandations anglaises⁶, recommandent l'administration de concentrés de facteur de coagulation spécifique lorsqu'ils sont disponibles, et à défaut de complexe prothrombique humain ou de plasma frais congelé.

Place de COAGADEX (FX humain) dans la stratégie thérapeutique :

COAGADEX (facteur X de coagulation humain), seul concentré de facteur X purifié à disposer d'une AMM, est le traitement de 1^{ère} intention des déficits congénitaux en facteur X relevant d'un traitement substitutif.

A la différence du PPSB et du PFC, options thérapeutiques actuellement utilisées à défaut de facteur spécifique purifié, COAGADEX (facteur X de coagulation humain) corrige exclusivement le déficit en facteur X et permet ainsi d'éviter l'apport inutile d'autres facteurs de la coagulation. COAGADEX (facteur X de coagulation humain) présente par ailleurs l'avantage d'une formulation précise (100 UI /ml de facteur X après reconstitution) et d'un faible volume d'injection permettant également de réduire les temps d'injection.

Les patients qui pourraient tirer le plus grand bénéfice de ce traitement sont ceux exposés à des administrations répétées de facteur X, que l'administration de PPSB pourrait exposer à un risque thrombotique accru par accumulation d'autres facteurs à demi-vie longue (essentiellement la prothrombine dont la demi-vie est 2 fois plus longue que celle du facteur X). La moindre inquiétude des soignants et des patients vis-à-vis du risque thrombotique et les temps d'injections réduits pourrait également faciliter la mise en place d'une prophylaxie lorsqu'elle est jugée nécessaire.

²⁰ Avis de la Commission de la Transparence CONFIDEX du 29/04/2009, KANOKAD du 18/02/2009, OCTAPLEX du 22/06/2005.

²¹ Avis de la Commission OCTAPLASG (protéines plasmatiques humaines) du 20 juillet 2016.

²² Giangrande P et al. Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. Haemophilia 2014;20:322–325.

On peut regretter l'absence de données cliniques d'utilisation au cours de la grossesse, situation où l'administration de COAGADEX (FX humain) ne doit donc être envisagée qu'en cas d'absolue nécessité conformément au RCP. En effet, chez la femme enceinte avec un déficit sévère en facteur X pour qui une prophylaxie peut être justifiée en raison du risque de complications obstétricales, et du fait que la grossesse soit de base un état prothrombotique, il serait plus pertinent de la mettre en place avec un facteur X purifié plutôt qu'avec un mélange de facteurs.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Les déficits congénitaux en facteur X de la coagulation sont des maladies rares caractérisées par des saignements susceptibles d'engager le pronostic vital.

► La spécialité COAGADEX (facteur X de coagulation humain) entre dans le cadre d'un traitement substitutif à visée préventive ou curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

» COAGADEX (facteur X de coagulation humain) est le seul concentré de facteur X purifié ayant une AMM en France. Les alternatives thérapeutiques disponibles (PPSB et PFC) ne permettent pas un apport spécifique en facteur X et leur usage est réservé aux situations où aucun concentré en facteur de coagulation spécifique n'est disponible.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention des déficits congénitaux en facteur X relevant d'un traitement substitutif.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa très faible prévalence,
- du besoin médical non couvert à disposer de concentrés purifiés de facteur X,
- de la réponse apportée au besoin identifié avec :
 - un impact attendu sur la morbidité et la qualité de vie notamment des patients nécessitant une prophylaxie au long cours, lié aux améliorations potentielles des conditions de soins par l'apport exclusif en facteur X, avec un dosage précis, et des volumes et un temps d'injection réduits, par rapport aux traitements actuellement utilisés (PPSB et PFC, qui impliquent l'administration d'autres facteurs de coagulation inutiles et potentiellement thrombogènes notamment en cas d'administrations répétées, et ne permettent pas une titration précise en facteur X). A noter qu'à ce jour cet impact n'est pas démontré.
 - un impact attendu sur le parcours de soins du patient lié aux caractéristiques de ce facteur purifié et précisément titré, qui faciliterait l'adhésion et la mise en place d'une prophylaxie lorsqu'elle est jugée nécessaire,

COAGADEX (FX humain) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COAGADEX (FX humain) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM « traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X » et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- Du besoin non couvert de disposer de concentrés de facteurs de coagulation spécifiques hautement purifiés, traitements substitutifs de référence recommandés dans les déficits congénitaux en facteur de la coagulation,
- Des données cliniques disponibles, démontrant l'efficacité de COAGADEX (facteur X de coagulation humain) pour prévenir et traiter les saignements,
- Du profil de tolérance satisfaisant, bien que les données soient limitées, en particulier l'absence d'événement thrombotique et d'inhibiteur anti-FX au cours des études cliniques,
- Du bénéfice attendu sur la morbidité et la qualité de vie des patients, notamment en prophylaxie au long cours, lié à l'amélioration potentielle des conditions de soins du fait d'un apport exclusif en facteur X, avec un dosage précis, et des volumes et temps d'injection réduits, par rapport aux traitements actuellement disponibles (PPSB et PFC, qui impliquent l'administration d'autres facteurs de coagulation inutiles et potentiellement thrombogènes notamment en cas d'administrations répétées, et ne permettent pas une titration précise en facteur X),

La Commission considère que COAGADEX (facteur X de coagulation humain) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du traitement et de la prophylaxie des épisodes hémorragiques et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X.

09.3 Population cible

La population cible de COAGADEX (FX humain) est représentée par les patients atteints d'un déficit congénital en facteur X.

Au regard de la pertinence de cette source, les données du réseau FranceCoag sont utilisées pour l'estimation de cette population. Au 6 juin 2021, ce réseau recensait 33 patients ayant un déficit héréditaire en facteur X³.

La population cible de COAGADEX (FX humain) est donc actuellement estimée à 33 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 12 avril 2021 Date d'examen et d'adoption : 7 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (AFH : Association Française des Hémophiles)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>COAGADEX (FX humain) 250 UI poudre et solvant pour solution injectable</u> 1 flacon de 250 UI de facteur X de coagulation humain, poudre pour solution injectable, 1 flacon de 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, 1 dispositif de transfert (Mix2Vial) (CIP : 34009 302 164 08) <u>COAGADEX (FX humain) 500 UI poudre et solvant pour solution injectable</u> 1 flacon de 500 UI de facteur X de coagulation humain, poudre pour solution injectable, 1 flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables, 1 dispositif de transfert (Mix2Vial) (CIP : 34009 302 164 1 5)
Demandeur	LABORATOIRE CEVIDRA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16/03/2016 Statut de médicament orphelin : 14/09/2007
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang humain Médicament à prescription hospitalière (PH)
Code ATC	B02BD13 Facteur X de coagulation

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire