



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

7

AFFAIRES REGLEMENTAIRES

- 2 MAI 2007

**Direction de l'Evaluation des Actes
et Produits de Santé**

Service Evaluation des Médicaments

Le chef de service

Madame, Monsieur le Pharmacien responsable des
Laboratoires LFB
3, Avenue des Tropiques
BP 305
91958 COURTABOEUF

Dossier suivi par : Alexandre BARNA
Tel : +33(0)155933713
Fax : +33(0)155933739
Email : a.barna@has-sante.fr

27 AVR. 2007

Saint-Denis, le

N/réf : BX/AB/MB

N° enregistrement : CT-3967

Objet : FACTANE 100 U.I./ml

REÇU 30 AVR. 2007

Madame, Monsieur,

Vous nous avez transmis vos observations au sujet de l'avis adopté par la Commission de la Transparence le 28/03/2007, pour la(les) spécialité(s) citée(s) en objet.

Ces observations ont été examinées par le bureau de la Commission, le 24/04/2007.

Vous trouverez ci-joint l'avis définitif de la Commission de la Transparence.

Cet avis est adressé à l'autorité compétente.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Docteur Bertrand XERRI



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

28 mars 2007

FACTANE 100 U.I./ml, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon de 2,5 ml (CIP : 562 115-5)

B/1 flacon de 5 ml (CIP : 562 116-1)

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 562 117-8)

Laboratoire LFB BIOMEDICAMENTS

Facteur VIII de coagulation humain

Liste I.

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de six mois (les établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang aux malades qui y sont traités, inclus). La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ou aux établissements de transfusion sanguine pour les malades qui y sont traités.

Date de l'A.M.M. : 30 décembre 1994

Rectificatif (extension indication) : 04 juillet 2006

Motif de la demande : Inscription collectivités dans l'extension d'indication : « **Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune (ITI)** ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Facteur VIII de coagulation humain

1.2. Indications

Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII.

Le traitement peut être poursuivi chez les patients qui développent un inhibiteur du facteur VIII (anticorps neutralisant) à un taux inférieur à 5 unités Bethesda (UB) si la réponse clinique persiste avec une augmentation du taux de facteur VIII circulant.

Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune.

FACTANE ne contient pas de facteur Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de Willebrand.

1.3. Posologie (cf. RCP)

Traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune (ITI)

La tolérance immune doit être débutée et conduite par une structure ayant l'habitude de traiter les patients atteints d'hémophilie A.

Induction de tolérance immune (ITI)	DOSES*	Modalités d'administration
Initiation taux 0,6 à 5 UB taux > 5 UB	50 UI/kg/j 3 fois par semaine à 100 UI/kg/j tous les jours 50-100 UI/kg/j 3 fois par semaine à 100 à 300 UI/kg/j tous les jours	L'ITI doit être débutée dès que possible
Après disparition de l'inhibiteur, récupération normale et demi-vie normale	100 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j puis 50 UI/kg tous les 2 jours puis traitement prophylactique	en paliers mensuels 3 fois par semaine pendant au moins 1 an

(* traitement indicatif à adapter selon les contrôles biologiques)

Les données cliniques obtenues lors d'études rétrospectives chez 6 patients ont permis d'établir la disparition complète de l'inhibiteur par induction de tolérance immune chez 5 d'entre eux avec un recul de plusieurs années et une disparition partielle chez le sixième.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2006

B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES
B02 : ANTIHEMORRAGIQUES
B02B : VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES
B02BD : FACTEURS DE LA COAGULATION SANGUINE
B02BD02 : FACTEUR VIII DE COAGULATION HUMAIN

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Facteurs VIII d'origine plasmatique : OCTANATE,
MONOCLATE-P, HEMOFIL-M (ne sont plus commercialisés).

Facteurs VIII recombinants : HELIXATE NEXGEN
KOGENATE BAYER
RECOMBINATE
REFACTO
ADVATE

Aucune de ces spécialités ne dispose de l'indication « traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune ».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont des facteurs du complexe prothrombique activés utilisés chez les patients ayant développé un inhibiteur contre le facteur VIII : FEIBA, NOVOSEVEN.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 2 études à l'appui de sa demande ainsi qu'une publication par *Orsini et al* et une communication orale au congrès annuel de la Société Française d'Hématologie en 2005.

3.1. Résultats d'efficacité

Etude rétrospective LFB¹ :

Etude rétrospective, non comparative réalisée sur la base de dossiers médicaux d'enfants atteints d'hémophilie A sévère (FVIII <1%), traités pour la première fois par FVIII de très haute pureté (FVIII THP) entre 1988 et 2001.

Les dossiers de 104 enfants hémophiles sévères (FVIII <1%) ont été examinés.

¹ Goudemand J, Rothschild C, Calvez T, Bridey F. A low incidence of high responder inhibitors for the treatment of severe previously untreated patients (PUPs) with haemophilia A with plasma-derived factor VIII product stabilised with von Willebrand factor. Hemophilia. 2004; 10(3): 02P023 (abstract).

Objectif principal : Evaluer l'incidence des inhibiteurs du FVIII lors du traitement par FVIII THP, chez des enfants atteints d'hémophilie A sévère, non préalablement traités (naïfs).

Objectifs secondaires :

- Rechercher l'influence de facteurs de risque sur cette incidence (facteurs individuels, modalités des traitements substitutifs) ;
 - Analyser l'évolution de l'inhibiteur et en particulier l'efficacité du traitement d'induction de tolérance immune (ITI) par FVIII THP chez les patients avec inhibiteurs.
- Les critères de succès de l'ITI étaient les suivants : disparition de l'inhibiteur attestée par un taux d'inhibiteur < 0.6 UB associé à un taux de récupération ($\geq 66\%$) et/ou une demi-vie du FVIII normale (≥ 6 heures).

Principaux critères d'inclusion :

- Enfant atteint d'hémophilie A sévère (FVIII $< 1\%$), naïf au FVIII
- Enfant dont le premier traitement substitutif a été le FVIII THP dans la période de juin 1988 à février 2001.

Critères d'évaluation :

Pourcentage de patients ayant développé des anticorps inhibiteurs anti-FVIII (taux > 0.6 unités Bethesda (UB)) au cours du traitement par FVIII THP et pourcentage de patients « forts répondeurs » (≥ 5 UB et ≥ 10 UB).

La période prise en compte pour l'observation de l'incidence d'apparition d'inhibiteurs allait jusqu'au développement d'un inhibiteur, ou pour ceux n'en ayant pas développé, jusqu'à l'arrêt du FVIII THP.

Résultats :

Critère principal :

Sur 104 enfants (dont 103 âgés de moins de 6 ans), 15 (14.4%) ont développé un inhibiteur après une médiane de 12 journées cumulées de traitement.

Parmi ces 15 enfants :

- 5 n'ont pas modifié leur régime de traitement (traitement à la demande) et les inhibiteurs (tous de titre faible < 5 UB) ont disparu spontanément ;
- 1 est décédé par inefficacité du traitement par FVIII ;
- 2 ne sont plus traités par FVIII mais gardent un recours éventuel aux fractions activées ;
- 7 ont reçu un traitement par ITI.

Critère secondaire:

Pour un patient fort répondeur l'induction de tolérance a été partielle ; chez 6 autres (3 forts répondeurs et 3 faibles répondeurs), l'inhibiteur a disparu après ITI.

Etude post AMM² (rapport intermédiaire 2005)

Cette étude de tolérance et d'efficacité a concerné les fractions coagulantes suivantes : FACTANE (FVIII), BETAFIX (FIX), WILFACTIN / WILSTART (facteur de willebrand). Elle a débuté le 20 juillet 2004. Seuls sont disponibles les résultats de la première analyse intermédiaire (mai 2005). La fin de l'étude est prévue pour le 3^{ème} trimestre 2009.

A ce jour seuls 4 patients ayant un déficit constitutionnel en FVIII et traités par FACTANE ont été analysés. Le traitement par ITI a été débuté par FACTANE soit en 1^{ère} intention (n=2), soit en 2^{ème} intention après échec d'un traitement par FVIII recombinant (n=2).

Objectif principal :

Décrire la tolérance, en particulier, immunologique de FACTANE basée sur les titres de l'inhibiteur et les taux de récupération du FVIII.

Un des objectifs secondaires est l'évaluation de l'efficacité clinique de FACTANE à visée d'induction de tolérance immune (ITI), basée sur des arguments biologiques (titre de l'inhibiteur (<0.6 UB), taux de récupération/ demi-vie du FVIII injecté normal).

Résultats :

Patients (n = 4)	Posologie à l'initiation de l'ITI	Type ITI	Résultats
Forts répondeurs (n = 4)	>100 UI/kg/jour (forte dose)	1 ^{ère} intention (n = 2)	- 1 ITI terminée avec succès - 1 ITI en cours ↓ inhibiteur
		2 ^e intention (n = 2)	- 2 ITI en cours ↓ inhibiteur

Chez les 3 patients sur 4, une diminution du titre de l'inhibiteur a été observée, cependant ces patients ne sont pas évaluable puisque l'ITI est toujours en cours.

Etude Orsini et al.³

Cette étude apporte des données complémentaires rétrospectives chez 8 autres patients "forts répondeurs". Sept patients ont été traités par le FVIII non nanofiltré et 1 patient par FACTANE. Trois des patients sont communs à l'étude rétrospective LFB.

La réponse au traitement a été complète pour les 5 patients « forts répondeurs » avec l'obtention d'un taux de récupération normal ($\geq 66\%$ de la récupération théorique) et/ou d'une demi-vie normale (≥ 6 heures) et d'un titre d'inhibiteur indétectable (<0.6 UB).

3.2. Données de tolérance

Dans l'étude rétrospective, seuls les événements indésirables graves conduisant au décès ou les survenues d'inhibiteurs ont été recueillis. Trois décès (1 par choc infectieux et 2 à la suite d'hémorragie cérébrale) et 15 survenues d'un inhibiteur ont été répertoriés.

Dans l'étude post AMM, aucun effet indésirable n'a été rapporté dans la sous population des patients traités par ITI (n=4).

2 Goudemand J, Calvez T, Rothschild C, Négrier C, Grevin JM, Moan AC, Bridey F, Tellier Z et le groupe d'étude FACTEUR VIII-LFB. Etude rétrospective de l'incidence des inhibiteurs "forts répondeurs" du facteur VIII dans l'hémophilie sévère traitée exclusivement par un facteur VIII d'origine plasmatique. Hématologie. 2005; 11 (n° hors série): 150-151.

3 Orsini F, Rothschild C, Beurrier P, et al. Immune tolerance induction with highly purified plasma-derived factor VIII containing von Willebrand factor in haemophilia A patients with high-responding inhibitors Haematologica/J Hematol 2005; 90(9): 1289-91.

3.3. Conclusion

Les données de l'étude post-AMM sont très préliminaires puisque 17 patients seulement ont été analysés dont 4 correspondaient à une tentative d'induction de tolérance immune en 1^{ère} (2 adultes) ou en 2^{ème} intention (1 adulte et 1 enfant).

L'étude rétrospective LFB incluant 104 patients atteints d'hémophilie A sévère (<1%) traités par le FVIII LFB (version non nanofiltrée), atteste de l'efficacité du traitement des inhibiteurs par le produit en ITI (succès chez 5 patients/6).

Les résultats de cette étude rétrospective sont corroborés par ceux de l'étude Orsini et al, qui rapporte un succès de l'ITI par le FVIII non nanofiltré chez 4 autres patients et par FACTANE chez un autre patient, soit 5/8 patients « forts répondeurs ».

FACTANE étant produit après ajout d'une étape supplémentaire de réduction virale par nanofiltration au processus de fabrication du FVIII THP, la Commission de la transparence, souligne que la faible différence entre le FVIII non nanofiltré et FACTANE autorise à considérer comme extrapolables les données obtenues avec le produit non nanofiltré.

Néanmoins, les études présentées ont un niveau de preuve très faible du fait du nombre réduit de patients inclus et du caractère rétrospectif de 2 d'entre elles.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hémophilie A est une maladie rare, engageant le pronostic vital.

FACTANE entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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

Il s'agit d'un médicament de 1^{ère} intention dans la tolérance immune induite par FACTANE.

Il existe des alternatives.

Intérêt en termes de santé publique

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

L'amélioration de la prise en charge de l'hémophilie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO* et plan national maladies rares).

Pour les patients développant des inhibiteurs anti-facteur VIII, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de FACTANE sur la morbi-mortalité par rapport à celui des autres traitements existants (notamment NOVOSEVEN et FEIBA).

Compte tenu des éléments disponibles, il n'est pas possible de prédire avec assurance que FACTANE permettra d'améliorer la couverture du besoin identifié de santé publique.

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

Le service médical rendu est important dans cette indication.

* Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité confirme sa place dans la stratégie thérapeutique et représente un moyen thérapeutique utile pour l'ITI des patients ayant développé des inhibiteurs après traitement par FACTANE.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'hémophilie A est une maladie constitutionnelle de transmission récessive liée au sexe, responsable d'un déficit plus ou moins sévère en facteur VIII (FVIII).

Le traitement repose sur l'apport de concentré de FVIII exogène d'origine plasmatique ou recombinante. Le développement d'anticorps anti-FVIII constitue l'une des complications du traitement de l'hémophilie.

Ces anticorps, appelés communément "inhibiteurs", sont des anticorps apparaissant chez certains hémophiles A en réponse au traitement par du FVIII et neutralisent son action coagulante.

Selon le RCP, le facteur VIII de coagulation humain peut rester efficace chez les patients qui développent au cours du traitement un inhibiteur du facteur VIII (anticorps neutralisant) à un taux inférieur à 5 unités Bethesda (UB). Le taux plasmatique du facteur VIII permet de s'assurer que le traitement substitutif est approprié. Le titre de l'inhibiteur doit être mesuré afin de s'assurer de l'absence de réponse anamnétique.

Chez les patients présentant un inhibiteur de titre élevé, supérieur à 5 UB, des doses importantes du facteur VIII de coagulation humain peuvent être nécessaires pour contrôler des hémorragies graves. Dans certains cas, l'importance des doses nécessaires au maintien d'un taux plasmatique suffisant de facteur VIII peut rendre la mise en œuvre du traitement difficile. Si l'hémostase ne peut être obtenue avec le facteur VIII humain de coagulation en présence d'un titre élevé d'inhibiteur, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombique activé ou d'un concentré de facteur VII activé doit être envisagé. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter des patients atteints d'hémophilie A.

Selon les recommandations de l'Afssaps de mai 2006⁴, tous les types de concentrés de FVIII sont susceptibles d'induire avec succès une tolérance immune. Cependant, l'ITI doit préférentiellement être débutée avec le concentré de FVIII qui avait été choisi pour traiter le patient et sous lequel le patient a développé l'inhibiteur (Grade 2C).

4.4. Population cible

En France, l'incidence de l'hémophilie serait de 1/10 000 naissances ou de 1/5 000 naissances de garçons⁵.

La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ 5 000 patients dont près de 80 % présente une hémophilie A, soit environ 4 000 patients.

En France, d'après la cohorte de FranceCoag⁶, la prévalence des inhibiteurs est estimée à 6 %. Ce sont environ 200 patients qui seraient porteurs d'un inhibiteur.

4 Afssaps. Développement de inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. 15 mai 2006.

5 Sultan Y. L'hémophile A et B. Encyclopédie Orphanet. 2002. Accessible sur le site www.orpha.net

6 Institut de veille sanitaire. Réseau France Coag. Accessible sur le site, www.francecoag.org.

Selon les experts, tous ces patients ne relèvent pas d'une ITI sous FACTANE, notamment les :

- patients enfants et adultes saignant peu : traitement à la demande par fractions activées
- enfants et famille pour lesquels il semble illusoire d'obtenir une adhésion à un protocole d'ITI, très lourd ou à une prophylaxie par fractions activées.
- enfants n'ayant reçu que du facteur VIII recombinant jusqu'à l'apparition de l'inhibiteur et chez qui il est logique de lancer l'ITI sous recombinant.
- patients ayant développé des inhibiteurs sous un autre FVIII que FACTANE, puisqu'il est recommandé de débiter une ITI avec le concentré de FVIII qui avait été choisi pour traiter le patient et sous lequel le patient a développé l'inhibiteur.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « **Le facteur VIII de coagulation humaine est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immunitaire (ITI)** ».