

AVIS DE LA COMMISSION

21 octobre 1998

HEMOLEVEN 1000 U/10 ml , poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 1

LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES

facteur XI humain

Liste I
Réserve hospitalière

Date de l'AMM nationale : 21 juillet 1998

Caractéristiques de la demande : inscription collectivités

I – CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

facteur XI humain

Originalité :

HEMOLEVEN est le premier facteur XI disponible en France. Il s'agit de facteur XI de coagulation d'origine plasmatique, purifié par chromatographie et inactivé au plan viral par traitement solvant-détergent et filtration.

Cette spécialité bénéficiait jusqu'alors d'une autorisation temporaire d'utilisation.

Propriétés pharmacodynamiques :

Le facteur XI contenu dans cette préparation est un constituant normal du plasma humain et il se comporte comme le facteur XI endogène.

L'activation de la phase contact est déclenchée au contact de surfaces chargées négativement. Elle est initiée par l'activation du facteur XII en présence du kininogène de haut poids moléculaire et de la prékallicréine. Le facteur XII active la prékallicréine qui active elle-même de manière réciproque le facteur XIII amplifiant ainsi l'activation des réactions de coagulation. Le facteur XII activé transforme le facteur XI en facteur XI activé, capable d'activer le facteur IX. Une cascade de réactions d'activation est ainsi déclenchée aboutissant à la formation du caillot de fibrine.

Pharmacocinétique :

Le pic plasmatique du Facteur XI humain est le plus souvent entre 30 et 60 minutes après l'injection.

La récupération obtenue avec HEMOLEVEN est d'environ 1,5 à 2,5 % par U/kg injectée : l'injection de 1 U/kg de Facteur XI humain augmente le taux plasmatique de 2 % en moyenne (2 U/dl).

La demi-vie d'HEMOLEVEN est d'environ 48 heures (30 à 60 heures).

L'activité d'HEMOLEVEN décroît de manière exponentielle en deux phases successives.

Indications thérapeutiques :

Le Facteur XI humain est destiné au traitement des patients présentant un déficit congénital en facteur XI de la coagulation.

- soit à titre curatif : en cas d'accident hémorragique survenant chez un malade déjà connu ou chez lequel le déficit vient d'être révélé par un bilan d'hémostase,
- soit à titre préventif : en cas d'intervention chirurgicale majeure, en particulier lorsqu'une surcharge volémique ne peut être tolérée par le patient, ce qui contre-indique l'utilisation de plasma frais congelé viro/inactivé S/D.

Posologie :

Important : la dose et la fréquence des injections d'HEMOLEVEN seront toujours adaptées à chaque cas individuel (poids, sévérité du déficit, circonstances cliniques) en fonction de l'efficacité clinique observée et du taux de facteur XI atteint dans la circulation.

En règle générale, l'administration d'une unité (U) de Facteur XI humain par kg de poids corporel fait augmenter le taux plasmatique de facteur XI d'environ 1,5 à 2,5 % (1,5 à 2,5 U/dl). Les formules suivantes permettent de déterminer la dose nécessaire (en U) à l'obtention d'une réponse donnée ou la réponse à attendre après une dose administrée, pour un taux de récupération de 2 %.

1. Dose nécessaire (en unités internationales) :

$$\frac{\text{Poids corporel (kg)} \times \text{augmentation du taux de facteur XI} (\%)}{2 \text{ (taux de récupération)}}$$

2. Augmentation attendue du taux de facteur XI :

$$\frac{\text{Nombre d'unités administrées}}{\text{Poids corporel (kg)}} \times 2 \text{ (taux de récupération)}$$

La posologie est calculée de façon à obtenir un taux de facteur XI d'environ 30 à 40 % (0,3 à 0,4 U/ml de plasma).

Le facteur XI humain ne doit pas être utilisé à une posologie supérieure à 30 U de Facteur XI/kg de poids corporel.

Si les taux plasmatiques de facteur XI souhaités ne sont pas atteints ou si l'hémorragie persiste après administration d'une dose calculée selon la formule ci-dessus, il convient de faire, après un délai de 12 à 24 heures après la dernière injection, une injection complémentaire de 10 U/kg tout en surveillant, avec une attention particulière, les marqueurs d'activation de la coagulation (évolution clinique, taux de facteur V, de fibrinogène, de plaquettes, D-dimères...).

Le traitement est habituellement renouvelé toutes les 48 heures, en raison de la longue demi-vie d'HEMOLEVEN (30 à 60 heures) et en tenant compte du taux résiduel de facteur XI.

Le traitement substitutif des déficits congénitaux en facteur XI doit être pris en charge et surveillé régulièrement par un spécialiste de l'hémostase, en particulier pour rechercher d'éventuels signes cliniques et/ou biologiques de CIVD.

II – MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

- B : Sang et organes hématopoïétiques
- 02 : Antihémorragiques
- B : Vitamine K et autres hémostatiques
- D : Facteurs de la coagulation sanguine

Classement dans la nomenclature ACP

- B : Sang, organes hématopoïétiques
- C3 : Hémorragies
- P3 : Substituts de coagulation
- P3-1 : Médicaments dérivés du sang

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

HEMOLEVEN est le premier facteur XI disponible.

III – CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Les études cliniques sont des études rétrospectives ouvertes non comparatives et de faible effectif qui ont permis de mettre en évidence l'efficacité et la tolérance du produit, en particulier l'absence d'effet thrombotique aux posologies recommandées par l'AMM (≤ 30 U/kg).

Service médical rendu

Le déficit en facteur XI est une maladie rare de transmission autosomale récessive mais la fréquence d'anomalie du gène du facteur XI peut être élevée dans certaines populations. Ce déficit s'accompagne rarement d'accidents hémorragiques spontanés ; néanmoins, il existe un risque lors d'intervention chirurgicale lourde ou d'un traumatisme important.

HEMOLEVEN a montré son efficacité et sa tolérance aux posologies recommandées

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

HEMOLEVEN répond aux critères d'innocuité et de sécurité actuellement validés et constitue le seul traitement spécifiquement adapté au déficit congénital sévère en facteur XI. Cette spécialité occupe une place importante dans la stratégie thérapeutique.

Stratégie thérapeutique recommandée

La prévalence du déficit constitutionnel en facteur XI n'est pas connue. En France, la population traitée est de l'ordre de 10 à 20 patients par an.

L'apport substitutif en facteur XI se fait principalement pour la couverture des actes chirurgicaux majeurs chez les patients déficitaires.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et les posologies de l'AMM.