

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 juillet 2017

*lonoctocog alfa***AFSTYLA 250 UI, poudre et solvant pour injection**

B/1 flacon contenant de la poudre + 1 flacon contenant 2,5 ml d'eau (CIP : 34009 550 290 3 8)

AFSTYLA 500 UI, poudre et solvant pour injection

B/1 flacon contenant de la poudre + 1 flacon contenant 2,5 ml d'eau (CIP : 34009 550 290 4 5)

AFSTYLA 1000 UI, poudre et solvant pour injection

B/1 flacon contenant de la poudre + 1 flacon contenant 2,5 ml d'eau (CIP : 34009 550 290 6 9)

AFSTYLA 1500 UI, poudre et solvant pour injection

B/1 flacon contenant de la poudre + 1 flacon contenant 5 ml d'eau (CIP : 34009 550 290 8 3)

AFSTYLA 2000 UI, poudre et solvant pour injection

B/1 flacon contenant de la poudre + 1 flacon contenant 5 ml d'eau (CIP : 34009 550 290 9 0)

AFSTYLA 2500 UI, poudre et solvant pour injection

B/1 flacon contenant de la poudre + 1 flacon contenant 5 ml d'eau (CIP : 34009 550 291 0 6)

AFSTYLA 3000 UI, poudre et solvant pour injection

B/1 flacon contenant de la poudre + 1 flacon contenant 5 ml d'eau (CIP : 34009 550 291 1 3)

Laboratoire CSL BEHRING SA

Code ATC	B02BD02 (Facteur VIII de la coagulation recombinant)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« AFSTYLA est indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII). AFSTYLA est indiqué dans tous les groupes d'âges. »

SMR	Important.
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité clinique et le profil de tolérance observés au cours des études cliniques, - l'absence de comparaison à un autre FVIII sur ces critères, <p>La Commission considère qu'AFSTYLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement et la prophylaxie de l'hémophilie A par rapport aux autres traitements disponibles.</p>
ISP	<p>Compte-tenu de l'absence de donnée sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), AFSTYLA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hémophilie A.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 04 janvier 2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé (article R.5121-80 du code de la Santé Publique)
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres hémostatiques B02BD Facteur de la coagulation sanguine B02BD02 Facteur VIII de la coagulation recombinant

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité AFSTYLA sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, nouveau concentré de facteur VIII de coagulation humain recombinant indiqué dans la prise en charge de l'hémophilie A.

AFSTYLA est un nouveau FVIII recombinant, à chaîne polypeptidique unique à domaine B tronqué, produit sur des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) et dont le principe actif est le lonoctocog alfa.

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

« Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients hémophiles A (déficit congénital en facteur VIII).

AFSTYLA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. »

04 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

« *Patients non préalablement traités*

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'AFSTYLA chez des patients non préalablement traités n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Surveillance du traitement

Pendant le traitement, il est recommandé de déterminer le taux du facteur VIII afin de mieux définir la dose à administrer et la fréquence des perfusions. La réponse au facteur VIII en termes de demi-vie et de récupération peut varier d'un patient à l'autre. Il pourra s'avérer nécessaire d'ajuster les doses chez les patients présentant un déficit ou une surcharge pondérale. Dans le cas d'une intervention chirurgicale, notamment majeure, un suivi attentif du traitement de substitution par des analyses de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Lorsque l'activité plasmatique du facteur VIII est mesurée dans les échantillons de sang des patients en utilisant le temps de céphaline activée (TCA) à l'aide d'une méthode de coagulation en un temps, les résultats peuvent être influencés de manière significative par le type de réactif de

TCA et l'étalon de référence utilisé. Il peut en outre y avoir des écarts significatifs entre les résultats obtenus par un test de coagulation en un temps basé sur le TCA et le dosage chromogénique de la Pharmacopée européenne. Il faut particulièrement en tenir compte en cas de changement de laboratoire d'analyses et/ ou de réactifs utilisés pour le test.

L'activité du facteur VIII plasmatique chez les patients recevant AFSTYLA doit être surveillée soit par dosage chromogénique, soit par test de coagulation en un temps pour déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. Le résultat du dosage chromogénique reflète avec le plus de précision le potentiel hémostatique clinique d'AFSTYLA ; à ce titre, il est à préférer. Le test de coagulation en un temps sous-estime d'environ 45 % le niveau d'activité du facteur VIII comparativement au résultat du dosage chromogénique. En cas d'utilisation du test de coagulation en un temps, multiplier le résultat par un facteur de conversion de 2 pour déterminer le niveau d'activité du facteur VIII du patient.

Posologie

La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation, de l'étendue de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administrées est exprimé en unités internationales (UI), sur la base de la norme actuelle de l'OMS pour les produits à base de facteur VIII. L'activité dans le plasma du facteur VIII est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) soit, de préférence, en unités internationales (sur la base d'une norme internationale relative à la concentration plasmatique du facteur VIII).

Une unité internationale (UI) d'activité du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un millilitre (1 ml) de plasma humain normal.

Le titre est déterminé par un dosage chromogénique.

Les niveaux de facteur VIII plasmatique peuvent être surveillés par un test chromogénique ou par un test de coagulation en un temps.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur le fait qu'une unité internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité du facteur VIII plasmatique de 2 UI/dl.

La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée en facteur VIII (UI/dl ou % de la normale) x 0,5 (UI/kg par UI/dl)

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être déterminées en fonction de l'efficacité clinique, au cas par cas.

Pour les épisodes hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas descendre en deçà du niveau d'activité plasmatique donné (en % de la normale ou en UI/dl) pendant la période correspondante. Le tableau qui suit peut être utilisé à titre indicatif pour la posologie lors d'épisodes hémorragiques et en chirurgie :

Degré d'hémorragie/type d'intervention chirurgicale	Niveau de facteur VIII nécessaire (%) (UI/dl)	Fréquence d'administration (heures)/durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u>		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou hémorragie buccale	20 - 40	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique constaté par la disparition de la douleur ou jusqu'à cicatrisation.
Hémarthrose étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 - 60	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité.
Hémorragies engageant le pronostic vital	60 - 100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition de la menace.
<u>Intervention</u>		
Chirurgie mineure incluant extraction dentaire	30 - 60	Injecter toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
<u>Chirurgie majeure</u>	80 - 100 (avant et après l'opération)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation adéquate, puis traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires de façon à maintenir une activité du facteur VIII de 30 % à 60% (UI/dl).

Prophylaxie

Le traitement initial recommandé est de 20 à 50 UI/kg d'AFSTYLA administrés 2 à 3 fois par semaine. Ce traitement peut être adapté en fonction de la réponse du patient.

Population pédiatrique

Le traitement initial recommandé chez l'enfant (de 0 à < 12 ans) est de 30 à 50 UI/kg d'AFSTYLA administrés 2 à 3 fois par semaine. Des doses plus fréquentes ou plus élevées peuvent être nécessaires pour les enfants < 12 ans en raison de la clairance plus élevée observée dans cette tranche d'âge.

Pour les adolescents de 12 ans et plus, les recommandations posologiques sont les mêmes que pour l'adulte (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Les études cliniques d'AFSTYLA n'ont pas inclus de sujets de plus de 65 ans.»

A noter que les modalités d'interprétation des tests biologiques utilisés pour la surveillance du traitement, particulières pour AFSTYLA, font l'objet d'une mise en garde et précaution d'emploi dans le RCP :

« Tests biologiques de suivi

En cas d'utilisation du test de coagulation en un temps, multiplier le résultat par un facteur de conversion de 2 pour déterminer le niveau d'activité du facteur VIII du patient (voir rubrique 4.2). »

L'hémophilie A est une maladie de transmission héréditaire récessive (chromosome X) due à un déficit en facteur VIII. Elle survient quasi exclusivement chez les garçons et est transmise par les femmes dites conductrices. Sa prévalence en Europe est estimée à environ 1/6 000.

La sévérité clinique de l'hémophilie A dépend du taux plasmatique en facteur VIII : sévère (<1 UI/dL), modérée (1-5 UI/dL) ou mineure (6-40 UI/dL). Selon les données du réseau FranceCoag¹², parmi les 5 800 patients hémophiles A suivis en France en mai 2017, un tiers avait une forme sévère, 14% une forme modérée et 54% une forme mineure.

Les saignements les plus fréquents sont articulaires (hémarthroses pathognomoniques de l'hémophilie A) et musculaires (hématomes). L'évolution de l'hémophilie sévère non traitée est mortelle dans l'enfance ou l'adolescence. Peu ou insuffisamment traitée, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme ou chirurgie.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme, et plus particulièrement l'arthropathie hémophilique. Cette prise en charge est basée sur le traitement substitutif par administration intraveineuse de concentrés de facteur VIII.

Ces concentrés s'administrent « à la demande », lors de la survenue d'un accident hémorragique, ou bien en prophylaxie de façon continue, intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale.

Chez les enfants présentant une hémophilie sévère, le traitement prophylactique est le *traitement de référence*, qui a pour principal inconvénient son poids thérapeutique. La prophylaxie consiste en des injections préventives de facteur VIII, généralement pluri-hebdomadaires, dès la 1^{ère} ou la seconde hémarthrose de préférence, administrées selon des paliers définis et devant être poursuivies au moins jusqu'à la fin de la croissance.

Chez certains patients adultes la prophylaxie peut être indiquée de manière intermittente ou continue pour limiter l'aggravation d'une arthropathie existante et améliorer la qualité de vie, mais l'intérêt de la prophylaxie systématique n'est pas établi. Les patients atteints d'hémophilie mineure ne sont généralement pas concernés par ce type de prophylaxie au long cours.

Depuis la forte réduction du risque de transmission de maladies infectieuses avec l'utilisation des facteurs recombinants, le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII est la complication la plus sévère du traitement et se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Cette complication est plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères : elle surviendrait chez près de 30 % des patients hémophiles sévères, en général dès les premières expositions au FVIII, et serait plutôt de l'ordre de 5 à 10 % en cas de forme modérée ou mineure. Chez ces patients, la présence d'inhibiteurs peut aggraver l'hémophilie en neutralisant le facteur VIII endogène et ainsi rendre sévère le phénotype du patient.

Cette complication a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie. En cas d'hémophilie A sévère avec inhibiteur, il est donc recommandé d'instaurer rapidement un protocole d'induction de tolérance immune (ITI) pour tenter d'éradiquer les anticorps inhibiteurs.

¹ Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. Rapport AFSSAPS. 2006.

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

³ Recommandations COMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement de l'Hémophilie et des autres déficits en protéines de la coagulation). Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. 2006.

En cas d'épisode hémorragique, l'utilisation de concentrés de facteur de coagulation VII activé ou de complexe prothrombique activé (agents dits « by-passant ») peut être une alternative au facteur VIII.

Le risque d'immunisation est multifactoriel et dépend avant tout de facteurs intrinsèques aux patients (mutations génétiques, antécédents familiaux, ethnie, ...) et de l'ancienneté de l'exposition au facteur VIII : le risque est majeur chez les patients non préalablement traités (PUPs) jusqu'à la 20^{ème} journée cumulée d'exposition au traitement (JCPA) tandis qu'il devient très faible au-delà de 150 JCPA. Près de 95 % des inhibiteurs sont détectés au cours des 50 premiers jours d'exposition. La population des patients préalablement traités (PTPs) est considérée comme à faible risque d'inhibiteur. Néanmoins les mécanismes et les différents facteurs de risque d'une immunisation ne sont à ce jour pas complètement élucidés. Des incertitudes persistent notamment sur le rôle joué par l'origine plasmatique ou recombinante du FVIII, ce point restant controversé.

Plusieurs concentrés de FVIII sont actuellement disponibles, d'origine plasmatique ou recombinante, permettant la prise en charge des patients. Néanmoins le besoin thérapeutique est partiellement couvert dans la prise en charge des patients hémophiles ayant développé des inhibiteurs.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Caractéristiques	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Facteurs VIII recombinants						
KOGENATE BAYER (octocog alfa) <i>Bayer Healthcare</i>	Cellules BHK Pleine longueur	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	01/07/2015 (réévaluation du SMR)	Important	ASMR V	Oui
HELIXATE NEXGEN (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>		Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.	01/07/2015 (réévaluation du SMR)		-	Oui
ADVATE (octocog alfa) <i>Baxter</i>	Cellules CHO Pleine longueur	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ADVATE ne contient pas de facteur von Willebrand en quantité pharmacologiquement active, par conséquent il n'est pas indiqué dans la maladie de von Willebrand.	16/06/2004 (avis initial d'inscription) 18/01/2006 (extension chez l'enfant < 6 ans)	Important	ASMR V	Oui
REFACTO AF (morococog alfa) <i>Pfizer</i>	Cellules CHO Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). REFACTO ne contient pas de facteur von Willebrand, et n'est donc pas indiqué chez les sujets atteints de la maladie de von Willebrand.	07/07/1999 (avis d'inscription REFACTO) 29/04/2009 (avis d'inscription REFACTO AF)	Important	-	Oui
NOVOEIGHT (turocog alfa) <i>Novo Nordisk</i>	Cellules CHO Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). NOVOEIGHT peut être utilisé à tout âge.	02/04/2014 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui

NUWIQ (simoctocog alfa) <i>Octapharma</i>	Cellules humaines HEK 293 F Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). NUWIQ peut être administré à tous les groupes âge.	22/07/2015 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
ELOCTA (efmorotocog alfa) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Cellules humaines HEK 293 F Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ELOCTA peut être administré à tous les groupes âge.	17/02/2016 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
IBLIAS (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>	Cellules BHK Pleine longueur	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Peut être administré à tous les groupes d'âge.	14/12/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui
KOVALTRY (octocog alfa) <i>Bayer Healthcare</i>			14/12/2016 Inscription		ASMR V	Oui
Facteurs VIII d'origine plasmatique						
OCTANATE (FVIII de coagulation humain) <i>Octapharma</i>		Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur de Willebrand en quantité pharmacologiquement active et par conséquent n'est pas indiqué dans la maladie de Willebrand.	04/10/2006 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
FACTANE (FVIII de coagulation humain) <i>LFB- Biomédicaments</i>		Traitement et 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. Factane ne contient pas de facteur Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de Willebrand. Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immunitaire	Avis initial : non déterminé 16/10/2013 (avis d'inscription FACTANE 200UI/mL)	Important	-	Oui (depuis 2002)

La spécialité VONCENTO, dont l'une des indications est le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A, n'est pas considérée comme un comparateur pertinent compte-tenu du SMR insuffisant octroyé dans cette indication (avis de la CT du 28 mai 2014).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► **Conclusion** : les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI(date)/NON/ Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Suisse	OUI (07/04/2017)	Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients hémophiles A (déficit congénital en facteur VIII). AFSTYLA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.
USA	OUI (25/05/2016)	AFSTYLA, facteur anti-hémophilique (recombinant) à chaîne simple, est un facteur anti-hémophilique recombinant indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) pour : - Traitement à la demande et contrôle des saignements ; - Prophylaxie de routine pour réduire la fréquence des épisodes de saignements ; - Prise en charge périopératoire des saignements.
Canada	OUI (12/12/2016)	AFSTYLA (Facteur VIII anti-hémophilique (recombinant), Chaîne unique), un facteur anti-hémophilique obtenu par recombinaison d'ADN, est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) : - En traitement et en prévention des épisodes hémorragiques - En prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence ; - En traitement et en prévention des hémorragies péri-opératoires.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/Evaluation en cours	Périmètres et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Evaluation en cours	Indication de l'AMM Européenne
Allemagne	Oui (01/02/2017)	
Pays-Bas	Oui (01/03/2017)	
Belgique	Evaluation en cours	
Espagne	Evaluation en cours	
Italie	Evaluation en cours	

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté les données issues de 3 études cliniques non comparatives ayant évalué AFSTYLA dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques, y compris en situation chirurgicale. Toutes ont été menées chez des patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie A et préalablement traités par un autre FVIII :

- Une étude de phase I/III internationale ayant inclus 175 adolescents et adultes âgés d'au moins 12 ans (étude 1001).
- Une étude de phase III internationale ayant inclus 84 enfants âgés de moins de 12 ans (étude 3002).
- Les résultats intermédiaires de la phase d'extension des études 1001 et 3002, toujours en cours, évaluant la tolérance au long cours.

Aucune étude n'a comparé AFSTYLA à un autre FVIII en termes d'efficacité clinique ou de tolérance.

Les données relatives à l'évaluation du profil pharmacocinétique d'AFSTYLA, l'un des principaux objectifs de ces études, ne seront pas détaillées.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude 1001⁴ : évaluation chez l'adulte et l'adolescent > 12 ans

8.1.1.1 Méthodologie

Type d'étude	Etude de phase I/III, multicentrique, en ouvert, croisée, non randomisée, réalisée entre février 2012 et décembre 2014.
Objectifs de l'étude	Objectifs principaux : <ul style="list-style-type: none">- Caractériser le taux de développement d'inhibiteurs- Déterminer le profil pharmacocinétique d'AFSTYLA- Démontrer l'efficacité d'AFSTYLA dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques notamment lors de procédures chirurgicales- Comparer l'efficacité du traitement prophylactique par rapport au traitement à la demande
Population étudiée	Patients masculins hémophiles A sévères, âgés de 12 à 65 ans, préalablement traités par un concentré de FVIII.
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">- Hémophilie A sévère (taux plasmatique en FVIII < à 1% en l'absence de thérapie de substitution)- Age compris entre 18 à 65 ans inclus pour les parties 1 et 2 de l'étude et entre 12 et 65 ans inclus pour la partie 3- Sujets précédemment traités par un concentré de FVIII pendant plus de 150 jours <p>Parmi les critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">- Antécédents personnels ou familiaux de développement d'inhibiteurs- Tout autre trouble congénital (ou acquis) connu de la coagulation ;- Thromboses caractérisées, incluant les thromboses veineuses profondes, les accidents vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires, les infarctus du myocarde et embolies artérielles se produisant dans les 3 mois précédant le jour 1 de l'étude ;- Episode hémorragique engageant le pronostic vital du patient, intervention chirurgicale majeure ou intervention chirurgicale orthopédique dans les 3 mois précédant le jour 1 de l'étude.
Déroulement de l'étude	Partie 1 : l'objectif était de comparer les profils pharmacocinétiques d'AFSTYLA et d'ADVATE. Parties 2 et 3 : l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'AFSTYLA en traitement « à la demande » et en prophylaxie au long cours ou dans le cadre d'une intervention chirurgicale
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none">- Groupe « prophylaxie au long cours » : une injection d'AFSTYLA de 20 à 40 UI/kg tous les 2 jours ou de 20 à 50 UI /kg 2 à 3 fois par semaine ou à d'autres doses et fréquences à la discrétion de l'investigateur, en prenant en compte les recommandations de la Fondation Mondiale de l'Hémophilie (FMH).- Groupe « traitement à la demande des épisodes hémorragiques » : dose d'AFSTYLA déterminée par l'investigateur selon le type et la sévérité de l'épisode, conformément aux recommandations de la FMH.- Sous-groupe « prophylaxie lors d'interventions chirurgicales » : posologie fonction du type de chirurgie et de l'état clinique du patient, tel que recommandé par la FMH. <p>Les patients inclus dans les parties 2 et 3 restaient sous traitement jusqu'à ce qu'au moins 104 patients soient exposés 50 jours à AFSTYLA afin de permettre l'évaluation du risque d'inhibiteurs.</p>
Critère de jugement principal	Les critères principaux de jugement d' efficacité ont été : <ul style="list-style-type: none">- Dans le traitement des épisodes hémorragiques : taux de succès du traitement, défini par une efficacité hémostatique qualifiée de « excellente » ou « bonne » par l'investigateur sur une échelle à 4 niveaux- En prophylaxie : taux annualisé d'hémorragies spontanées (TAHS)- En prophylaxie péri-opératoire : taux de succès du traitement défini par une efficacité hémostatique qualifiée par l'investigateur de « excellente » ou « bonne » sur une échelle à 4 niveaux. <p>Le critère de jugement principal de tolérance était le taux de formation d'inhibiteurs.</p> <p>L'échelle utilisée pour mesurer l'efficacité hémostatique du traitement des épisodes hémorragiques était la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none">- « Excellente » : soulagement définitif de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement (gonflement, sensibilité et/ou amplitude de mouvement accrue dans le cas d'une hémorragie musculo-squelettique) ; dans les 8 heures après la première injection de FVIII à chaîne unique.- « Bonne » : soulagement définitif de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement

⁴ Mahlangu J, Kuliczkowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase I/III multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 2016;128(5):630-7.

	<p>dans les 8 heures après la première injection de FVIII à chaîne unique, mais nécessitant 2 injections pour une résolution complète.</p> <ul style="list-style-type: none"> - « Modérée » : effet bénéfique léger ou probable dans les 8h après la première injection de FVIII à chaîne unique, mais nécessitant plus de 2 injections pour une résolution complète. - « Faible/pas de réponse » : aucune amélioration voire aggravation après la première injection de FVIII à chaîne unique et intervention hémostatique supplémentaire nécessaire (administration d'un nouveau concentré de FVIII, cryoprécipité ou plasma) pour résolution complète. <p>L'échelle utilisée pour mesurer l'efficacité hémostatique en prophylaxie péri-opératoire était la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « Excellente » : Hémostase clinique non significativement différente de la normale (hémostase comparable à celle attendue lors d'une chirurgie similaire chez un patient sain) en l'absence d'autres interventions hémostatiques, et perte de sang estimée pendant la chirurgie non supérieure à 20% de la perte de sang prévue. - « Bonne » : Hémostase quanti/qualitativement normale ou légèrement anormale (suintement léger, temps prolongé de l'hémostase avec saignement légèrement augmenté comparé à un patient sain en l'absence d'autres interventions hémostatiques), ou perte de sang estimée supérieure à 20% mais inférieure ou égale à 30% de la perte de sang prévue. - « Modérée » : Hémostase quanti/qualitativement modérément anormale (hémorragie modérée difficile à contrôler) avec une perte sanguine estimée supérieure à ce qui est défini comme « bon ». - « Faible/pas de réponse » : hémostase quanti/qualitativement gravement anormale (hémorragie grave difficile à contrôler) et / ou intervention hémostatique supplémentaire nécessaire (administration d'un nouveau concentré de FVIII, cryoprécipité ou plasma) pour une résolution complète.
Critères de jugement secondaires	<p>Parmi les critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux annualisé d'hémorragies (TAH). - Nombre d'injections de FVIII requises pour rétablir l'hémostase lors d'un saignement. - Fréquence des effets indésirables.
Analyse statistique	<p>L'efficacité et la tolérance ont fait l'objet d'analyses descriptives. AFSTYLA était considéré comme efficace dans le traitement des épisodes hémorragiques si la limite inférieure de l'IC95% du taux de succès était > 70%. Seuls les TAHs dans les groupes traitement à la demande et prophylaxie au long cours ont été comparés statistiquement (régression de Poisson).</p> <p>Le nombre de sujets à inclure s'est fondé notamment sur les recommandations de l'EMA relatives au développement cliniques des FVIII recombinants⁵ et celles de la FDA. Pour l'évaluation du taux de développement d'inhibiteurs, au moins 104 patients devaient être inclus en faisant l'hypothèse que parmi eux 2 au plus développeraient des inhibiteurs ce qui assurerait une borne supérieure de l'IC95% < 6,8% (seuil défini par la FDA).</p>
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Population « tolérance » : patients ayant reçu au moins une dose (complète ou partielle) d'AFSTYLA (n=174). - Population « efficacité » : patients ayant reçu au moins une dose d'AFSTYLA en traitement prophylactique ou « à la demande » (n=173). - Population per protocol : correspond à tous les patients issus de la population « efficacité » ayant terminé l'étude sans déviation majeure au protocole (n=156). - Population « chirurgicale » : patients ayant été inclus dans le sous-groupe « chirurgical » et ayant reçu au moins une dose d'AFSTYLA en prophylaxie chirurgicale (n=13).

8.1.1.2 Résultats

Caractéristique des patients inclus

Au total cette étude a inclus 175 patients. L'analyse de l'efficacité a porté sur 173 patients :

- 146 (84%) patients ont reçu une prophylaxie au long cours,
- 27 (15%) patients ont reçu AFSTYLA à la demande.

Parmi eux 13 patients ont reçu AFSTYLA en prophylaxie chirurgicale.

Parmi les 173 patients inclus dans la population d'efficacité, 161 (92,5%) ont terminé l'étude. Dans cette population, 69% des patients ont été exposés au moins 50 jours (30% au moins 100 jours). L'âge médian était de 29,0 ans (12 à 64), avec 14 adolescents (8,1%) âgés de 12 à 18 ans et 156 adultes (91,9%) âgés entre 18 et 65 ans. La majorité (72,3 %) était d'origine caucasienne.

⁵ Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. European Medicines Agency. 2011.

Efficacité du traitement des épisodes hémorragiques

Au total 848 épisodes hémorragiques ont nécessité un traitement par AFSTYLA, soit 97% des épisodes survenus au cours de l'étude. Tous les épisodes traités étaient mineurs ou modérés, aucun événement hémorragique majeur n'est survenu. Le taux de succès du traitement a été de 92,3% IC_{95%} [88,9%-94,8%].

Les résultats ont été similaires qu'il s'agisse des saignements intercurrents survenus malgré une prophylaxie au long cours ou des saignements survenus chez des patients uniquement traités à la demande.

Dans la majorité des cas (94%) une ou deux injections ont été nécessaires pour contrôler le saignement. La dose médiane cumulative requise pour le contrôler a été de 34,7 UI/kg (moyenne 45,5 UI/kg).

Les principaux résultats sont repris dans le tableau 1 ci-après.

Tableau 1 : Evaluation de l'efficacité hémostatique d'AFSTYLA par l'investigateur

	« A la demande » n=27	Prophylaxie n=146	Total n=173
Succès thérapeutique, n (taux de succès, %*)	545 (92,4)	238 (92,2)	783 (92,3)
Excellent	421 (71,4)	182 (70,5)	603 (71,1)
Bon	124 (21,0)	56 (21,7)	180 (21,2)
Modéré	32 (5,4)	20 (7,8)	52 (6,1)
Faible/pas de réponse	0	0	0
Donnée manquante	13 (2,2)	0	13 (1,5)
Nombre de sujets avec ≥ 1 épisode hémorragique traité	26	83	109
Nombre d'injections			
1	488 (82,7)	198 (76,7)	686 (80,9)
2	71 (12,0)	36 (14,0)	107 (12,6)
≥ 3	19 (5,25)	24 (9,30)	29 (6,48)

* Analyse primaire : les manquants ont été comptés comme échec thérapeutique

La majorité des épisodes hémorragiques étaient spontanés (73%) et touchaient les articulations (92%).

Efficacité en prophylaxie au décours d'une chirurgie

AFSTYLA a été évalué au cours de 16 interventions chirurgicales majeures non urgentes, réalisées chez 13 patients, dont 5 interventions chirurgicales orthopédiques. Le taux de succès de cette prophylaxie, définie par une efficacité hémostatique considérée comme excellente ou bonne par l'investigateur, a été de 100% (« excellente » dans 93,8% des cas).

Efficacité en prophylaxie au long cours

Parmi les patients traités en prophylaxie, 43% n'ont présenté aucun saignement pendant l'étude. Comme attendu le taux annualisé d'hémorragies spontanées (critère principal) a été inférieur ($p < 0,0001$) chez ces patients par rapport à ceux traités à la demande, avec respectivement un TAHS médian de 0,00 (0,0 à 2,4) et de 11,73 (2,8 à 36,5).

Le taux annualisé médian d'hémorragies, qu'elles soient spontanées ou traumatiques, a été de 1,14 (0,0 à 4,2) sous prophylaxie et de 19,64 (6,2 à 46,5) pour les patients traités à la demande.

Sous prophylaxie, la majorité des patients recevaient 2 à 3 injections par semaine de 20 à 50 UI/kg (respectivement 32% et 54%). Le TAH moyen a été de 3,30 chez ceux auxquels AFSTYLA avait été administré 3 fois par semaine et de 3,34 chez ceux recevant 2 injections par semaine.

8.1.2 Etude 3002⁶ : évaluation chez l'enfant < 12 ans

8.1.2.1 Méthodologie

Type d'étude	Etude de phase III, internationale, multicentrique, non randomisée, réalisée en ouvert, réalisée de mars 2014 à aout 2015.
Objectif principal	Evaluer l'efficacité de la spécialité AFSTYLA dans le traitement des épisodes hémorragiques mineurs et majeurs.
Population étudiée	Patients masculins jusqu' à 12 ans, hémophiles A sévère, préalablement traités par FVIII.
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">- Hémophilie A sévère (taux plasmatique en FVIII < à 1% en l'absence de thérapie de substitution)- Sujets masculins âgés de moins de 12 ans ;- Sujets précédemment traités par un FVIII pendant au moins 50 jours d'exposition au traitement. Principaux critères de non inclusion : identiques à l'étude 1001.
Déroulement de l'étude	Partie 1 : évaluation pharmacocinétique Partie 2 : évaluation de l'efficacité et de la tolérance Les sujets ont reçu AFSTYLA jusqu'à atteindre 50 jours cumulés d'exposition au traitement.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none">- Groupe de « traitement à la demande » : dose d'AFSTYLA déterminée par l'investigateur selon le type et la sévérité de l'épisode, conformément aux recommandations de la FMH.- Groupe « prophylaxie au long cours » : une injection de 15 à 50 UI/kg tous les 2 jours, 2 à 3 fois par semaine ou à la discrétion de l'investigateur sur la base du traitement antérieur.
Critère de jugement principal	Taux de succès du traitement des épisodes hémorragiques, défini par une efficacité hémostatique qualifiée de « excellente » ou « bonne » sur une échelle à 4 niveaux par l'investigateur. L'échelle mesurant l'efficacité hémostatique était identique à celle utilisée dans l'étude 1001.
Critères de jugement secondaires	Parmi les critères secondaires : <ul style="list-style-type: none">- Efficacité de la prophylaxie au long cours ; taux annualisé d'hémorragie (TAH)- Tolérance : la formation d'inhibiteurs
Nombre de sujets nécessaires	Le calcul de la taille de l'échantillon s'est appuyé sur les directives EMA ⁵ chez l'enfant de moins de 12 ans qui préconise l'inclusion de 25 sujets entre 6 et 11 ans et de 25 sujets de 0 à 5 ans atteints d'hémophilie A sévère. Pour s'assurer qu'au moins 25 sujets dans chaque groupe reçoivent AFSTYLA pendant 50 jours, un total de 75 sujets devait être inclus dans cette étude.
Analyse statistique	En l'absence de comparaison dans cette étude, les résultats ont uniquement fait l'objet d'analyses descriptives. Les analyses principales ont porté sur la population « efficacité » et sur la population <i>per protocol</i> (PP)
Populations d'analyse	Identique à l'étude 1001.

8.1.2.2 Résultats

Caractéristiques des patients inclus

Au total, 84 patients ont été inclus dans l'étude et traités par AFSTYLA :

- 81 ont reçu un traitement prophylactique,
- 3 ont reçu un traitement « à la demande ».

L'efficacité a pu être évaluée chez 83 patients :

- 35 enfants âgés de moins de 6 ans,
- 48 enfants âgés de 6 à moins de 12 ans.

Parmi ces 84 patients, 65 ont terminé l'étude après au moins 50 jours d'exposition à AFSTYLA et 17 avec moins de 50 jours d'exposition. Deux patients sont sortis prématurément de l'étude.

Parmi les patients inclus dans les groupes prophylaxie au long cours, 43 patients (53%) ont reçu AFSTYLA 2 fois par semaine, 25 patients (31%) 3 fois par semaine, 2 patients (2,5%) une fois tous les 2 jours et 10 patients (12,5%) ont été traités selon un autre schéma thérapeutique. Les patients recevant le traitement prophylactique 2 à 3 fois par semaine ont reçu des doses médianes de 35 et 32 UI/kg par injection respectivement.

⁶ CSL Behring LLC. CSL627_3002 Clinical study report. A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A.

Avant inclusion, la majorité des patients recevaient une prophylaxie au long cours (71,4%) et étaient traités par un FVIII recombinant (58,3%) plutôt que plasmatique.

Critère de jugement principal : succès du traitement des épisodes hémorragiques

Environ 75% (n=62) des patients ont présenté au moins 1 saignement au cours de l'étude. Au total, 89,2 % (n=347) des épisodes hémorragiques ont nécessité l'administration d'AFSTYLA. Leur localisation était majoritairement articulaire (61,7%) et musculaire (14,4%).

Le taux de succès du traitement a été de 96,3%, avec un taux de 100% dans le groupe traité à la demande et de 94,0% dans le groupe sous prophylaxie au long cours. Les taux de succès ont été similaires dans les deux groupes d'âge (cf. tableau 3).

Dans la grande majorité des cas (95,7%) seule une ou deux injections ont été nécessaires pour contrôler le saignement.

Tableau 2 : Evaluation de l'efficacité hémostatique d'AFSTYLA (population pédiatrique)

	A la demande » n=3	Prophylaxie n=80	Total n=83
Succès thérapeutique, n (taux de succès, %*)	132 (100)	202 (94,0)	334 (96,3)
Excellent, n (%)	132 (100)	164 (76,3)	296 (85,3)
Bon, n (%)	0	38 (17,7)	38 (11,0)
Modéré, n (%)	0	12 (5,6)	12 (3,5)
Faible/pas de réponse, n (%)	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Nombre d'injections requises pour rétablir l'hémostase n (%)			
1	131 (99,2)	167 (77,7)	298 (85,9)
2	0	34 (15,8)	34 (9,8)
3	1 (0,8)	7 (3,3)	8 (2,3)
> 3	0	7 (3,3)	7 (2,0)

*Analyse primaire : les manquants ont été comptés comme échec thérapeutique

Critère de jugement secondaire : taux annualisé d'hémorragies (TAH) sous prophylaxie

Dans la population sous prophylaxie (n=80), le TAH médian a été de 3,69 épisodes (moyenne 5,22 ±5,56) avec un TAH spontané médian de 0,00 (moyenne de 1,70 ± 2,97). Environ 26% des patients n'a présenté aucun épisode de saignement nécessitant un traitement par AFSTYLA, d'avantage dans le groupe recevant 3 injections par semaine (37,5%) que dans le groupe recevant 2 injections (15,0%).

Comme attendu le TAH et le TAHS ont été plus élevés chez les patients ne recevant pas de prophylaxie.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Etude 1001 (adultes et adolescents > 12 ans)

La tolérance a été évaluée chez tous les sujets ayant reçu au moins une dose d'AFSTYLA, soit 174 patients, 54 patients ont été exposés moins de 50 jours, 120 patients plus de 50 jours et 52 patients ont été exposés 100 jours ou plus. La durée de l'étude a été en moyenne de 8,5 (±5,4) mois. L'exposition moyenne à AFSTYLA a été de 82,2 (±61,4) jours, avec 120 patients exposés au moins 50 jours (69%), dont 52 au moins 100 jours (29,9%).

Tolérance générale

Au cours de l'étude 65% (n=113) des patients a présenté au moins un événement indésirable (EI), avec un total de 292 EI rapportés. Les plus fréquents ont été rhinopharyngite (10,3%), arthralgie (9,8), céphalée (6,9%) et éruption cutanée (4,0%).

Sept patients (4,0%) ont présenté un total de 9 EI graves, dont 1 cas d'hypersensibilité, seul EI grave imputé au traitement par l'investigateur.

Aucun cas de réaction grave au site d'injection n'a été rapporté.

Evénements d'intérêt particulier

Trois réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 2 patients (1,1%), dont 1 cas grave imputé à AFSTYLA. Par ailleurs 14 patients (8,6%) ont rapporté un total de 20 EI pouvant être considérés comme un symptôme ou une manifestation d'hypersensibilité : rash (7 patients), érythème (1 patient), prurit (1 patient), toux/éternuement (6 patients). Six de ces EI ont été jugés comme étant liés à AFSTYLA par l'investigateur.

Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du facteur VIII de novo ou d'anticorps anti-protéines d'ovaire de hamster chinois. Il n'a pas été rapporté d'événement thromboembolique ni de décès.

8.2.1.2 Etude 3002 (enfants < 12 ans)

La tolérance a été évaluée chez tous les sujets ayant reçu au moins une dose d'AFSTYLA, soit 84 patients, 19 patients ont été exposés moins de 50 jours, 65 patients plus de 50 jours et 8 ont été exposés 100 jours ou plus. La durée de l'étude a été en moyenne de 6,0 (\pm 2,0) mois. L'exposition moyenne à AFSTYLA a été de 62,4 (\pm 24,7) jours, avec 77,4% des patients exposés au moins 50 jours et 9,5% au moins 100 jours.

Tolérance générale

Au cours de l'étude 64 patients (76%) ont rapporté un total de 183 EI. Les plus fréquents ont été rhinopharyngite (16,7%), rhinite (4,8%), arthralgie (9,5%), toux (8,3%) et céphalée (4,8%). La grande majorité des EI apparus sous traitement ont été d'intensité légère à modérée à l'exception de 4 EI jugés sévères.

Neuf patients (10,7%) ont présenté un total de 11 EI graves sous traitement, aucun de ces EI n'a été imputé au traitement par l'investigateur.

Evénements d'intérêt particulier

Au total 13 patients (15,5%) ont présenté 19 EI pouvant être considérés comme un symptôme ou une manifestation d'hypersensibilité, parmi lesquels une « réaction d'hypersensibilité » d'intensité légère et non grave considérée comme liée à AFSTYLA par l'investigateur.

Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du facteur VIII ou d'anticorps anti-protéines d'ovaire de hamster chinois.

Un cas d'obstruction du cathéter a été rapporté, mais aucun cas d'événement thrombotique intravasculaire.

Aucun décès ni réaction anaphylactique n'est survenu au cours de l'étude.

8.2.1.3 Analyse intermédiaire de l'étude d'extension 3001⁷

Cette étude d'extension, toujours en cours, a pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme d'AFSTYLA chez les patients ayant participé aux études 1001 et 3002, en particulier le risque de survenue d'anticorps inhibiteurs (critère principal).

Au 29 mai 2015 (date de l'analyse intermédiaire), 154 patients masculins hémophiles A sévères ayant participé aux études 1001 et 3002 ont été inclus : 132 sujets de 12 à 65 ans issus de l'étude 1001 et 22 sujets de 0 à moins de 12 ans issus de l'étude 3002. A cette date, aucun patient n'avait terminé l'étude.

Dans le cadre de cette étude, la grande majorité des patients (n=143) recevaient un traitement prophylactique et 11 patients étaient traités à la demande.

⁷ CSL Behring LLC. CSL627_3001 Clinical study protocol. Amendment 1. A phase III open label, multicenter, extension study to assess the safety and efficacy of recombinant coagulation factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in subjects with severe hemophilia A. 2014.

A la date de l'analyse, l'exposition moyenne des patients à AFSTYLA, sur l'ensemble des études auxquelles ils ont participé, était de 145,2 (\pm 68,7) jours, avec 98,7% des patients exposés au moins 50 jours.

A la date du rapport intermédiaire, 48 sujets avaient rapporté un total de 91 EI, dont 1 seul jugé comme lié au traitement (hypersensibilité). Cinq patients, tous issus de l'étude 1001, ont rapporté un total de 6 EI graves apparus sous traitement, résolus à la date de l'analyse. Aucun de ces EI graves n'a été jugé comme lié à la prise du médicament par l'investigateur.

Parmi les 142 patients pour lesquels les résultats étaient disponibles, aucun cas de développement d'inhibiteur anti-AFSTYLA ou anti-protéines d'ovaire de hamster chinois n'a été rapporté.

Au total 4 cas d'hypersensibilité ont été rapportés par 4 patients âgés de plus de 18 ans (eczéma, prurit, éruption cutanée, hypersensibilité). Le cas d'hypersensibilité a été imputé à AFSTYLA (re-challenge positif) et a conduit à la sortie de l'étude.

Il n'a par ailleurs pas été rapporté de réaction anaphylactique ou d'événement thromboembolique.

8.2.2 Données issues du RCP

« Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure angioedème, brûlures et picotements douloureux au site de perfusion, frissons, bouffée congestive, urticaire généralisée, maux de tête, éruptions urticariennes, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, vomissements, sibilances) ont été observées dans de rares cas avec l'utilisation de facteur VIII et peuvent parfois se transformer en anaphylaxie sévère (incluant un choc).

Les patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) au facteur VIII. La formation de ces inhibiteurs se traduira par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est conseillé de contacter un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie. »

Sur la base des études cliniques, les effets indésirables suivants sont mentionnés dans le RCP :

- Effets fréquents (entre 1% et 10%) : hypersensibilité, étourdissements, paresthésies, éruption cutanée, pyrexie ;
- Effets peu fréquents (entre 0,1% et 1%) : érythème, prurit, douleur au site d'injection, frissons, sensation de chaleur.

« Population pédiatrique

Aucune différence n'a été observée entre les sujets pédiatriques et les sujets adultes en termes d'effets indésirables. »

8.2.3 Données issues du PGR

AFSTYLA fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques Européen, dont la dernière version a été validée en novembre 2016. Les risques mentionnés sont résumés dans le tableau ci-après :

Risques importants identifiés	- Hypersensibilité et réactions anaphylactiques - Développement d'inhibiteurs de facteur VIII
Risques potentiels importants	- Erreurs de dosage basées sur le type de test (ChS vs OS) utilisé pour la surveillance des niveaux de FVIII - Développement d'anticorps dirigés contre les protéines des cellules hôtes CHO*
Informations manquantes	- Données concernant les patients naïfs de traitement (PUPs) - Données chez les femmes enceintes et allaitantes - Données chez les patients \geq 65 ans - Données d'utilisation pour l'induction de tolérance immune (ITI)

CHO : Ovaire de hamsters chinois ; ChS : substrat chromogène

Le plan de gestion des risques prévoit, au-delà du suivi de pharmacovigilance de routine, un suivi spécifique des éléments suivants :

- Données de tolérance en prophylaxie au long cours, en prophylaxie chirurgicale et en traitement au long cours sur les patients précédemment prétraités mais également chez des patients non prétraités à travers l'étude 3001 toujours en cours.
- Données disponibles post-commercialisation sur les réactions d'hypersensibilité/ réactions anaphylactiques et développement d'inhibiteurs de FVIII à travers le registre européen EUHASS.

8.2.4 Procédure européenne de réévaluation du risque de développement d'inhibiteurs chez les patients naïfs de traitement

En juillet 2016, le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) a engagé une réévaluation du risque de développement d'inhibiteurs chez les patients hémophiles A naïfs débutant un traitement par un FVIII. Cette procédure, qui concerne l'ensemble des FVIII recombinants et plasmatiques autorisés en Europe, a été lancée à la demande de l'Allemagne suite à la publication de l'étude SIPPET⁸. Le PRAC a demandé aux laboratoires de soumettre l'ensemble des données disponibles chez les patients naïfs, en particulier dans la population des hémophiles sévères.

Pour rappel, les résultats de l'étude SIPPET suggèrent que l'apparition d'inhibiteurs chez les patients hémophiles A sévères naïfs (PUPs) serait plus fréquente avec les concentrés de FVIII recombinants qu'avec ceux d'origine plasmatique : incidence de 26,7% versus 44,5 % (HR= 1,87 ; IC_{95%}[1,17-2,96]). L'incidence de forts répondeurs a été respectivement de 18,5 % versus 28,4 % (HR= 1,69 ; IC_{95%}[0,96-2,98]).

Dans le cadre de cette étude prospective, 264 patients hémophiles A naïfs de moins de 6 ans ont été randomisés pour débiter un traitement soit par FVIII recombinant (ADVATE, KOGENATE FS, RECOMBINATE, REFACTO AF), soit par FVIII plasmatique contenant du facteur de Von Willebrand (ALPHANATE, FANDHI, EMOCLOT, FACTANE).

Comme cela a été discuté au PRAC, la principale question posée par cette étude concerne la transposabilité des résultats à l'ensemble des concentrés de FVIII aujourd'hui disponibles et plus globalement aux modalités de traitement en Europe. On peut notamment souligner les limites suivantes :

- Les FVIII d'origine plasmatique de haute pureté ne contenant pas le facteur de Von Willebrand, ainsi que les FVIII recombinants les plus récents dits de 3^{ème} génération (NUWIQ, KOVALTRY/IBLIAS, ELOCTA ou NOVOEIGHT et du fait AFSTYLA) n'ont pas été évalués. Près de 85% des patients traités par FVIII recombinant recevaient un produit de 1^{ère} ou 2^{ème} génération.
- Plus de 70% des patients ont été inclus en Egypte, Inde et Iran et seuls 7% en Europe. Environ 50% des patients ont été traités à la demande et seuls 17% ont reçu un régime prophylactique standard, majoritaire en Europe.
- Le seuil de positivité des inhibiteurs a été fixé à 0,4 UB/mL, plus faible que celui habituellement retenu en pratique et dans les études les plus récentes (0,6 UB/mL).
- La méthodologie qui ne permet pas de conclure sur le risque d'inhibiteurs pour chacun des FVIII évalués pris individuellement.

Après analyse des données disponibles dans la littérature dans leur ensemble, le PRAC a conclu⁹ en mai 2017 que celles-ci ne mettent pas en évidence de différence claire de risque de développement d'inhibiteurs entre les facteurs VIII recombinants et les facteurs VIII dérivés du plasma. En effet les études analysées différaient en termes de schéma, de populations étudiées et de résultats. Le rapport bénéfice-risque de l'ensemble des facteurs VIII reste favorable.

⁸ Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers). NEJM 2016;374(21):2054-64.

⁹ PRAC concludes there is no clear and consistent evidence of a difference in inhibitor development between classes of factor VIII medicines. 5 mai 2017. Disponible sur :<http://www.ema.europa.eu>.

Le PRAC a donc recommandé que l'évaluation du risque de développement des inhibiteurs soit faite pour chaque FVIII pris individuellement et non par classe de FVIII. En effet en raison de l'hétérogénéité des différents FVIII au sein de chacune des deux classes en termes de structure et de formulation, il ne peut être exclu que le risque d'inhibiteur soit différent selon la spécialité. Le PRAC a ainsi recommandé une mise à jour des RCP pour intégrer l'ensemble des données disponibles pour chaque spécialité, notamment chez les PUPs. Le développement d'anticorps inhibiteurs devra être mentionné comme un effet indésirable très fréquent ($\geq 10\%$) chez les patients naïfs et peu fréquent ($< 1\%$) chez les patients préalablement traités.

Suite à ces conclusions, un laboratoire a demandé un réexamen de la décision du PRAC. La France a été choisie comme co-rapporteur sur cette nouvelle procédure. Un nouveau passage au PRAC est prévu pour le mois de septembre 2017.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance d'AFSTYLA ont été évaluées principalement dans deux études de phase 3 non comparatives, chez des patients hémophiles sévères préalablement traités par un autre FVIII. L'une a inclus 174 adultes ou adolescents de 12 ans à 65 ans, l'autre 83 enfants de moins de 12 ans. Une étude de suivi incluant des patients issus de ces études est en cours, avec pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme d'AFSTYLA.

L'efficacité d'AFSTYLA pour contrôler les épisodes hémorragiques survenant chez des patients recevant une prophylaxie de routine ou uniquement traités à la demande a été démontrée dans les deux études. Le taux de succès du traitement, défini par une efficacité hémostatique jugée « excellente » ou « bonne » par l'investigateur, a été de 92 % chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans et de 96 % chez l'enfant de moins de 12 ans. Dans ces études 94% à 96% des épisodes hémorragiques ont été résolus après une ou deux injections d'AFSTYLA.

En prophylaxie au long cours, la majorité des patients inclus ont reçu AFSTYLA selon un schéma d'administration de 2 à 3 injections par semaine. Chez les adultes et les adolescents, le taux annualisé d'épisodes hémorragiques médian a été de 1,14 (0,0 ; 4,2) (taux moyen 3,11 \pm 5,04) avec un taux annualisé médian d'hémorragies spontanées de 0,0 (0,0 ; 2,4) (taux moyen 2,10 \pm 4,76). Dans l'étude pédiatrique, le TAH médian a été de 3,69 (0,0 ; 7,20) (taux moyen 5,22 \pm 5,55).

Comme attendu les TAH ont été plus élevés chez les patients traités uniquement à la demande comparativement à ceux recevant une prophylaxie au long cours.

En prévention des saignements au décours d'une chirurgie, l'efficacité hémostatique d'AFSTYLA a été jugée bonne ou excellente par le chirurgien lors des 16 procédures chirurgicales réalisées chez l'adulte.

Le profil de tolérance d'AFSTYLA est apparu conforme à ce qui est attendu et connu pour les autres FVIII et similaire chez l'enfant et l'adulte. Aucun cas d'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII ou de réaction anaphylactique n'a été rapporté chez les patients préalablement traités. Il n'a par ailleurs pas été rapporté d'événement thrombotique intravasculaire.

Environ 8 % des patients de l'étude menée chez l'adolescent et l'adulte et 15 % des patients de l'étude menée chez les moins de 12 ans ont présenté un événement indésirable pouvant être considéré comme un symptôme ou une manifestation d'hypersensibilité (prurit, éruption cutanée, toux,...). Des « réactions d'hypersensibilité » ont été rapportées respectivement chez 2 et 1 patient, dont 1 cas grave. Les réactions d'hypersensibilité font partie des événements indésirables fréquents mentionnés dans le RCP (fréquence comprise entre 1% et 10%).

AFSTYLA est en cours d'évaluation chez les patients non préalablement traités (PUPs), qui sont les plus à risque de développer des inhibiteurs anti-FVIII. Dans cette population, la question de l'existence d'un risque d'inhibiteurs plus important avec les FVIII recombinants comparativement aux produits plasmatiques n'est toujours pas résolue et reste débattue, d'autant que l'on dispose

de très peu de données pour les médicaments les plus récents. Le risque d'inhibiteurs sous FVIII fait l'objet d'une surveillance particulière auquel la Commission reste attentive.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact d'AFSTYLA sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie. AFSTYLA n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

08.4 Programme d'étude

L'étude d'extension (étude 3001) ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme d'AFSTYLA, notamment chez les PUPs, est toujours en cours. Cette étude débutée en octobre 2015 devrait être finalisée en mai 2018.

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE¹⁰,

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

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

- en traitement curatif (traitement « à la demande ») lors de la survenue d'un accident hémorragique non contrôlable par les moyens hémostatiques locaux ou ne relevant pas d'un traitement par la desmopressine ou l'acide tranexamique,
- en traitement préventif :
 - o en prophylaxie primaire : elle concerne les enfants hémophiles sévères avant l'âge de deux ans et la survenue de la deuxième hémarthrose,
 - o en prophylaxie secondaire (à long terme ou périodique) après la survenue de la deuxième hémarthrose,
 - o en prévention des saignements en cas de chirurgie ou d'actes invasifs (selon la sévérité et le risque hémorragique attendu).

Place d'AFSTYLA dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, la Commission considère qu'AFSTYLA fait partie des FVIII de première intention pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie A.

En l'absence d'étude randomisée ayant comparé l'efficacité clinique ou la tolérance d'AFSTYLA à celles d'un autre FVIII, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée.

Il n'existe actuellement pas de recommandations en France sur les concentrés de FVIII à privilégier selon le profil du patient, notamment chez les patients naïfs les plus à risque de développer des anticorps inhibiteurs.

¹⁰ Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide – Affection Longue Durée. Haute Autorité de Santé. 2007

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

010.1 Service Médical Rendu

▮ L'hémophilie A est une maladie génétique hémorragique constitutionnelle de transmission récessive liée au chromosome X et résultant d'un déficit en facteur de coagulation VIII. Elle se caractérise principalement par des hémorragies articulaires (hémarthroses) et musculaire (hématomes) spontanées ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme. Cette pathologie est généralement grave, pouvant menacer le pronostic vital.

▮ AFSTYLA est un traitement de substitution à visée curative et prophylactique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables d'AFSTYLA est important.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (FVIII d'origine plasmatique ou autres FVIII recombinants).

▮ Il s'agit d'une spécialité de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte-tenu de l'absence de donnée sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), AFSTYLA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hémophilie A.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AFSTYLA 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 « Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients hémophiles A (déficit congénital en facteur VIII) » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'efficacité clinique et le profil de tolérance observés au cours des études cliniques,
- l'absence de comparaison à un autre FVIII sur ces critères,

la Commission considère qu'AFSTYLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement et la prophylaxie de l'hémophilie A par rapport aux autres traitements disponibles.

010.3 Population cible

Selon les données du réseau FranceCoag¹¹, environ 5 821 patients atteints d'une hémophilie A sont actuellement suivis¹² en France et donc susceptibles de recevoir un concentré de facteur VIII tel que la spécialité AFSTYLA.

¹¹ Le réseau FranceCoag est un dispositif national reposant sur un suivi de cohorte de patients porteurs d'un déficit héréditaire en protéines coagulantes, dont l'hémophilie, coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire depuis 2004.

¹² Réseau FranceCoag. Mise à jour mai 2017. Accessible sur le site <http://www.francecoag.org>.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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