

AVIS DE LA COMMISSION

8 novembre 2000

HELIXATE NexGen 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
HELIXATE NexGen 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
HELIXATE NexGen 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 1 flacon de poudre, 1 flacon de solvant et de 1 nécessaire de dispositifs d'administration

Laboratoire BAYER AG

Octocog alfa

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

Date de l'AMM : 4 août 2000

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

Octocog alfa (facteur VIII recombinant de coagulation)

Originalité

Il s'agit d'une nouvelle formulation destinée à se substituer à HELIXATE (lyophilisat et solution pour usage parentéral IV), spécialité inscrite sur la liste Collectivités. HELIXATE NexGen diffère de HELIXATE par le procédé de purification et l'agent stabilisateur, un complexe à base de saccharose remplace l'albumine humaine.

Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Cette préparation ne contient pas de facteur de Von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

Posologie

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5 % à 2,5 %. La dose nécessaire est déterminée en utilisant les formules suivantes :

- I. Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% de la normale) x 0,5
- II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) =
 $(2 \times \text{nb d'UI administrées}) / (\text{poids corporel (kg)})$

Les doses et la durée de traitement substitutif doivent être adaptées en fonction des besoins du patient (poids, sévérité des troubles de l'hémostase, site et importance de l'hémorragie, titre en inhibiteur et taux de facteur VIII souhaité).

Le tableau suivant donne à titre indicatif des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII à obtenir. Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Importance de l'hémorragie/ Type d'acte chirurgical	Taux plasma. nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)	Fréquences des injections (heures) et durée du traitement (jours)
Hémorragies Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la sédation de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité.
Episodes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital tels que hémorragie intracrânienne, hémorragie du pharynx, hémorragie abdominale sévère	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale
Chirurgies <i>Mineure</i> dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
<i>Majeure</i>	80 à 100 (pré et post opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 et 60 %

Les réponses individuelles des patients au facteur VIII peuvent varier, entraînant différents taux de récupération *in vivo* et différentes demi-vie.

Pour le traitement prophylactique des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, des posologies allant de 20 à 60 UI de HELIXATE NexGen par kg de poids corporel, doivent être administrées tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les données ont été obtenues chez 61 enfants âgés de moins de 6 ans.

Cas des patients avec inhibiteurs

Si l'inhibiteur est présent à un titre inférieur à 10 Unités Bethesda (UB) par ml, l'administration d'une dose supplémentaire de facteur VIII recombinant peut neutraliser l'inhibiteur et permettre de continuer à obtenir une réponse clinique au traitement par

HELIXATE NexGen.

Toutefois, en présence d'un inhibiteur les doses nécessaires sont variables et doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient et du dosage de l'activité plasmatique du facteur VIII.

Chez les patients dont le titre de l'inhibiteur est au dessus de 10 UB ou ayant une forte réponse anamnétique, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombotique activé ou d'un facteur VII activé recombinant (rFVIIa) doit être envisagé.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC 1999

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

Classement dans la nomenclature ACP

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

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

- Facteur VIII d'origine plasmatique
 - *très hautement purifiés - solvant/détergent (THP – S/D)*
 - FACTEUR VIII LFB
 - *immunopurifiés*
 - HEMOFIL M
 - MONOCLATE-P
- Facteurs VIII recombinants
 - BIOCLATE
 - HELIXATE
 - KOGENATE
 - RECOMBIMATE
 - REFACTO

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Deux études (une étude américaine et une étude européenne) ont évalué HELIXATE NexGen comme traitement de remplacement chez 73 patients atteints d'hémophilie A sévère et préalablement traités par un facteur VIII. L'efficacité et la tolérance de HELIXATE NexGen étaient similaires à celles observées avec les facteurs VIII actuellement commercialisés.

Service médical rendu

L'hémophilie A est responsable d'hémorragies sévères pouvant entraîner des manifestations cliniques invalidantes. HELIXATE NexGen entre dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est élevé. HELIXATE NexGen est un médicament de première intention. Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par HELIXATE NexGen est important.

Stratégie thérapeutique recommandée

Population cible

La prévalence de l'hémophilie en France est estimée à 4 000 à 5 000 patients, parmi lesquels 50 % à 85 % présentent une hémophilie A, soit 3 200 à 4 200 patients. La population cible de HELIXATE NexGen serait donc de 3 200 à 4 200 patients.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans toutes les indications et posologies de l'AMM.