

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**8 juin 2016**

*Date d'examen par la Commission : 25 mai 2016*

**facteur VIII de coagulation humain (FVIII)  
+ facteur von Willebrand (FVW)**

**VONCENTO 250 UI / 600 UI, poudre et solvant pour solution  
injectable/perfusion (solvant 5 mL)**

Boîte de 1 flacon (verre) de poudre + 1 flacon (verre) 5 mL de solvant (CIP : 34009 585 637 8 2)

**VONCENTO 500 UI / 1 200 UI, poudre et solvant pour solution  
injectable/perfusion (solvant 5 mL)**

Boîte de 1 flacon (verre) de poudre + 1 flacon (verre) 5 mL de solvant (CIP : 34009 585 638 4 3)

**VONCENTO 1 000 UI / 2 400 UI, poudre et solvant pour solution  
injectable/perfusion (solvant 10 mL)**

Boîte de 1 flacon (verre) de poudre + 1 flacon (verre) 10 mL de solvant (CIP : 34009 585 639 0 4)

Laboratoire CSL BEHRING SA

Code ATC	<b>B02BD06 (facteur von Willebrand et facteur VIII de coagulation humain en association)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Maladie de von Willebrand (MVW) Prophylaxie<sup>1</sup> et traitement<sup>2</sup> des épisodes hémorragiques ou des saignements d'origine chirurgicale<sup>2</sup> chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué. »</b>

<sup>1</sup> Quel que soit l'âge

<sup>2</sup> Extension d'indications aux enfants d'âge < 12 ans

SMR	<p><b>Important dans les extensions d'indication :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en prophylaxie des épisodes hémorragiques, quel que soit l'âge du patient</li> <li>- ainsi que chez l'enfant d'âge &lt; 12 ans dans le traitement des épisodes hémorragiques ou la prophylaxie et le traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.</li> </ul>
ASMR	<p><b>Compte tenu :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du besoin identifié en pratique clinique,</li> <li>- mais du faible niveau de preuve apporté par les données cliniques disponibles sur l'efficacité et la tolérance de l'utilisation de VONCENTO en prophylaxie des épisodes hémorragiques (études ouvertes, non comparatives, résultats sur des sous-groupes de faible effectif, données de tolérance limitées),</li> </ul> <p>la commission de la Transparence estime que VONCENTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son comparateur cliniquement pertinent en prophylaxie des épisodes hémorragiques de la maladie de von Willebrand.</p> <p>Dans l'extension d'indication au traitement des épisodes hémorragiques ou à la prophylaxie et au traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les enfants d'âge &lt; 12 ans et ayant une maladie de von Willebrand, l'amélioration du service médical rendu initialement octroyée chez les patients d'âge ≥ 12 ans (ASMR V) n'est pas modifiée.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VONCENTO est un traitement de seconde intention lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.</p>
Recommandations	-

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 12/08/2013 Rectificatif (extension d'indication thérapeutique) : 31/07/2015 Plan de gestion des risques Surveillance renforcée
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang humain. Médicament à prescription hospitalière
Classification ATC	2016 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres hémostatiques B02BD Facteur de coagulation sanguine B02BD06 Facteur von Willebrand, facteur VIII en association

## 02 CONTEXTE

VONCENTO, complexe associant facteur VIII de coagulation d'origine humaine (FVIII) et facteur von Willebrand (FVW), avec un ratio FVIII/FVW de 1:2,4, est inscrit sur la liste Collectivités depuis octobre 2014 dans le traitement des épisodes hémorragiques et en prévention et traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients d'âge  $\geq 12$  ans atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué. Dans cette indication, la Commission avait attribué un SMR important et une ASMR V dans la prise en charge de la maladie de von Willebrand<sup>3</sup>.

La présente demande concerne la demande d'inscription de VONCENTO :

- en prophylaxie des épisodes hémorragiques quel que soit l'âge du patient,
- dans le traitement des épisodes hémorragiques ou en prophylaxie et traitement des saignements d'origine chirurgicale des patients d'âge  $< 12$  ans atteints de la maladie de von Willebrand.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### « Maladie de von Willebrand (MVW)

**Prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques ou des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.**

Hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)<sup>4</sup>

Prophylaxie et traitement des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A. »

<sup>3</sup> Avis de la commission de la Transparence du 28 mai 2014.

<sup>4</sup> SMR insuffisant (Avis de la commission de la Transparence du 28 mai 2014).

## 04 POSOLOGIE

---

### « Maladie de von Willebrand

Il est important de calculer la dose en fonction du nombre d'UI de FVW:RCo spécifié. De façon générale, 1 UI/kg de FVW:RCo fait augmenter le taux plasmatique de FVW:RCo de 0,02 UI/ml (2 %).

Il convient d'obtenir des concentrations de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60 %) et de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40 %).

### Traitement à la demande

Généralement, les posologies recommandées pour obtenir une hémostase satisfaisante sont de 40 à 80 UI/kg de facteur von Willebrand (FVW:RCo) correspondant à 20 - 40 UI de FVIII:C/kg de poids corporel (p.c.).

Il peut être nécessaire d'instaurer une dose initiale de 80 UI/kg de facteur von Willebrand (FVW:RCo), notamment chez les patients souffrant d'une maladie de von Willebrand de type 3, pour laquelle le maintien de concentrations optimales nécessite l'administration de doses plus fortes que dans les autres types de la maladie de von Willebrand.

### Prévention des hémorragies en cas d'intervention chirurgicale

Pour la prévention des hémorragies pendant ou après une intervention chirurgicale, l'injection doit commencer 1 à 2 heures avant l'intervention.

Une dose appropriée doit être ré-administrée toutes les 12 à 24 heures. La dose et la durée du traitement dépendent de l'état clinique du patient, du type et de la sévérité de l'hémorragie et également des concentrations de FVW:RCo et de FVIII:C.

Comme pour tout produit contenant du facteur von Willebrand associé à du facteur VIII, un traitement prolongé peut provoquer une augmentation excessive du FVIII:C. Par conséquent, après 24 à 48 heures de traitement, une diminution des doses administrées et/ou une augmentation des intervalles posologiques, ou l'utilisation d'un facteur von Willebrand contenant un faible taux de facteur VIII, devront être envisagées afin d'éviter une augmentation excessive des taux de FVIII:C.

### Traitement prophylactique

Pour la prophylaxie à long terme chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, une dose de 25 - 40 IU FVW:RCo /kg de poids corporel doit être envisagée à une fréquence d'une à 3 fois par semaine. Chez les patients présentant des saignements gastro-intestinaux ou ménorragie, des intervalles de doses inférieurs ou supérieurs peuvent être nécessaires. La dose et la durée du traitement dépendront aussi bien de l'état clinique du patient ainsi que de son taux plasmatique en FVW:RCo et FVIII:C.

### Population pédiatrique atteinte de la maladie de von Willebrand

#### Traitement des saignements

Habituellement 40 - 80 IU/kg de facteur von Willebrand (FVW:RCo) correspondant à 20 - 40 IU FVIII:C/kg de poids corporel (p.c.) sont recommandés dans la population pédiatrique pour traiter les saignements.

#### Traitement prophylactique

Patients âgés de 12 à 18 ans: la dose est basée sur les mêmes lignes directrices que les adultes. Patients âgés de moins de 12 ans: basée sur les résultats d'une étude clinique dans laquelle les patients pédiatriques de moins de 12 ans ont nécessité une exposition inférieure de FVW, une dose prophylactique de 40 - 80 UI FVW:RCo / kg de poids corporel 1 à 3 fois par semaine doit être envisagée.

La dose et la durée du traitement dépendront aussi bien de l'état clinique du patient, ainsi que de son taux plasmatique en VWF: RCo et FVIII-C. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

La sévérité des signes hémorragiques de la maladie de von Willebrand dépend du type de la maladie. Le type 1 (formes quantitatives modérées) et le type 2 (formes à variants moléculaires distribuées en sous-types 2A, 2B, 2M et 2N) sont caractérisés par des hémorragies spontanées ou provoquées par un traumatisme de la peau (saignement prolongé après coupure, ecchymoses) ou des muqueuses (épistaxis, gingivite, ménorragie et hémorragies de la délivrance, hémorragies digestives). Le type 3 définit les formes dites quantitatives sévères.

L'administration de concentré de facteur von Willebrand (FVW) est proposée lorsque la desmopressine ne peut être utilisée. Le choix entre l'administration d'un concentré de FVW pur et un concentré associant facteur von Willebrand et facteur VIII repose sur le contexte clinique et sur le degré d'urgence de la normalisation de l'hémostase. L'hémostase est généralement assurée lorsque le facteur VIII coagulant (FVIII:C) atteint un taux de 0,4 UI/ml (40 %). L'injection de FVW seul induit une remontée progressive du taux de FVIII:C qui n'atteint son maximum que dans un délai de 6 à 12 heures. L'injection de FVW seul ne permet donc pas de corriger immédiatement le taux de FVIII:C. Lorsqu'une correction rapide de l'hémostase est nécessaire, il est donc nécessaire de co-administrer un facteur VIII associé au FVW, afin de parvenir rapidement à un taux de FVIII:C suffisant pour assurer l'hémostase.

Dans les formes sévères de la maladie de von Willebrand (type 3: moins de 5% de FVIII), et chez les type 2 avec taux basal de facteur VIII < 40%), le traitement initial d'un épisode hémorragique ou chirurgical (surtout si non programmé) est basé sur la co-administration de FVIII et de FVW. Les injections ultérieures pour un même épisode, ou en cas de prophylaxie, ou chez les patients avec taux de FVIII basal suffisant, ne requièrent en théorie que du facteur von Willebrand.

En cas de saignements récidivants, muqueux ou articulaires, un traitement prophylactique par concentré de von Willebrand est généralement indiqué.

L'utilisation en prophylaxie permet, dans la pratique, de prévenir des accidents hémorragiques fréquents observés parfois chez les types 3, essentiellement hémarthroses ou hémorragies digestives, ou certains types 2 essentiellement hémorragies digestives.

Désormais, VONCENTO peut être utilisé en prophylaxie des épisodes hémorragiques quel que soit l'âge du patient et peut être administré aux enfants âgés de moins de 12 ans dans l'ensemble de ses indications dans la maladie de von Willebrand.

Jusqu'à présent, le concentré de facteur von Willebrand seul était la seule alternative thérapeutique disposant d'une indication dans la prophylaxie à long terme des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de plus de 6 ans.

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Cf. tableau 1.

**Tableau 1 : médicaments à base de facteur von Willebrand indiqués dans la maladie de von Willebrand**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique (Oui/non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>Prévention et traitement chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte</b>						
<b>WILFACTIN<sup>5</sup></b> (Facteur Willebrand humain) <i>LFB BIOMEDICAMENTS</i>	Non	Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans la maladie de Willebrand quand la desmopressine est inefficace ou contre – indiquée.	14/01/2004 (inscription)	Important	ASMR de niveau V par rapport au FACTEUR WILLEBRAND LFB	Oui
<b>Phase initiale du traitement quel que soit l'âge du patient</b>						
<b>WILSTART</b> (Facteur Willebrand humain + Facteur VIII de coagulation humain) <i>LFB BIOMEDICAMENTS</i>	Oui	Phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand quand le traitement par la desmopressine est inefficace ou contre-indiqué.	11/02/2004 (inscription)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association FACTANE + FACTEUR WILLEBRAND LFB	Oui

## 06.2 Autres technologies de santé

Le recours à la transfusion de concentrés plaquettaires est réservé aux formes les plus sévères de maladie de von Willebrand lorsque le traitement substitutif avec des concentrés de facteur von Willebrand, seul ou en association à du FVIII, s'avère insuffisamment efficace pour normaliser l'hémostase. Il s'agit d'une solution de dernier recours qui ne peut être envisagée dans le cadre d'une prophylaxie à long terme.

<sup>5</sup> L'utilisation de WILFACTIN chez les enfants de moins de 6 ans n'est pas documentée dans les études cliniques.

## Conclusion

Dans la prophylaxie à long terme chez les patients d'âge  $\geq 6$  ans atteints de la maladie de von Willebrand, WILFACTIN constitue le comparateur cliniquement pertinent de VONCENTO. Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le traitement prophylactique à long terme chez les enfants d'âge  $< 6$  ans.

Dans le traitement des épisodes hémorragiques ou des saignements d'origine chirurgicale des patients d'âge  $< 12$  ans, les comparateurs cliniquement pertinents sont WILFACTIN chez les patients d'âge  $\geq 6$  ans et WILSTART (uniquement pendant la phase initiale).

En prévention des saignements d'origine chirurgicale des patients d'âge  $< 12$  ans, le comparateur cliniquement pertinent est WILFACTIN chez les patients d'âge  $\geq 6$  ans.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Australie	Oui (2008)	Hémophilie A (traitement et prophylaxie) et Maladie de Willebrand (prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques ou prévention des saignements d'origine chirurgicale)
Nouvelle-Zélande	Oui (2008)	
Allemagne	Oui (2013)	
Royaume-Uni	Oui (2013)	
Suisse	Oui (2016)	Hémophilie A (traitement et prophylaxie) et Maladie de von Willebrand (traitement et prévention des saignements d'origine chirurgicale)

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	28 mai 2014 (inscription)
Indication	Maladie de von Willebrand (MVW) : traitement des épisodes hémorragiques ou prévention et traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.  Hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) : prophylaxie et traitement des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A.
SMR (libellé)	Important dans l'indication : « Maladie de von Willebrand (MVW): traitement des épisodes hémorragiques ou prévention et traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué. » Insuffisant dans l'indication « Hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII): prophylaxie et traitement des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A.
ASMR (libellé)	VONCENTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge actuelle de la maladie de von Willebrand.
Etudes demandées	Hémophilie A : sans objet. -

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En mai 2014, la Commission avait évalué VONCENTO dans la maladie de von Willebrand, sur la base des résultats d'une étude de phase II (étude pivot N°CSLCT-BIO-08-54), non comparative. L'étude avait inclus 22 patients ayant une forme sévère de la maladie, avec un ratio FVW:RCo <15% à l'inclusion (plus de 5 jours après un éventuel traitement) ou ayant eu un ratio FVW:RCo <10%.

A l'appui de sa demande de prise en charge de l'extension d'indication, le laboratoire a fourni les résultats de 2 études cliniques :

- L'étude CSLCT-BIO-08-52 de phase III, en ouvert, a évalué les paramètres pharmacocinétiques, l'efficacité et la tolérance de VONCENTO en prophylaxie et en traitement des patients âgés de moins de 12 ans,
- L'étude d'extension CSLCT-BIO-09-64 a évalué l'efficacité et la tolérance à long terme de VONCENTO chez les patients de plus de 12 ans inclus dans l'étude déjà évaluée en 2014 par la Commission ainsi que les enfants âgés de moins de 12 ans inclus dans l'étude de phase III.

### 09.1 Efficacité

#### 9.1.1 Etude dans la population d'âge < 12 ans

<b>Type d'étude</b>	Etude de phase III, prospective, multicentrique <sup>6</sup> , non comparative évaluant l'efficacité hémostatique et la tolérance de VONCENTO dans la maladie de von Willebrand.
<b>Objectifs</b>	<b>Objectifs principaux</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Evaluer l'efficacité hémostatique de VONCENTO en prophylaxie et en traitement des épisodes hémorragiques</li><li>- Evaluer les paramètres pharmacocinétiques de VONCENTO à J1 pour tous les patients, puis à 6 mois pour les patients de type 3.</li></ul> <b>Objectif secondaire</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Tolérance</li></ul>
<b>Population étudiée</b>	Patients < 12 ans atteints de la maladie de von Willebrand
<b>Critères de sélection</b>	<b>Principaux critères d'inclusion :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patients d'âge &lt; 12 ans,</li><li>- Diagnostic de maladie de von Willebrand de type 1, 2 ou 3, avec un taux de FVW:RCo &lt; 20% à l'inclusion ou avec des antécédents documentés d'un taux de FVW:RCo &lt; 10%,</li><li>- Traitement seul par desmopressine inefficace, contre-indiqué ou non disponible,</li><li>- Vaccination à jour contre l'hépatite B et l'hépatite A ou présence d'anticorps dirigés contre l'hépatite A et B.</li></ul> <b>Principaux critères de non-inclusion :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hémorragie survenue immédiatement avant la période initiale d'évaluation pharmacocinétique,</li><li>- Traitement par desmopressine ou facteur Willebrand dans les 5 jours précédant la 1<sup>ère</sup> administration de VONCENTO,</li><li>- Traitement par aspirine ou un autre AINS dans les 7 jours précédant la période initiale d'évaluation pharmacocinétique,</li><li>- Antécédents ou suspicion d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII ou le facteur Willebrand.</li></ul>

<sup>6</sup> 8 centres en Allemagne, Géorgie, Guatemala, Liban, Biélorussie et Ukraine.



<b>Critères de jugement</b>	<p><b>Critères de jugement de l'efficacité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation de VONCENTO: nombre de perfusions et dose ajustée sur le poids</li> <li>- Efficacité hémostatique définie comme: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Excellente : hémostase atteinte/arrêt des saignements,</li> <li>o Bonne : léger suintement / contrôle partiel mais suffisant des saignements sans nécessité d'une autre injection,</li> <li>o Modérée : saignement modéré / contrôle modéré du saignement avec nécessité d'injections supplémentaires de produit,</li> <li>o Aucune : hémorragie sévère non contrôlée.</li> </ul> </li> <li>- Recours à la transfusion de produits sanguins labiles,</li> <li>- Evaluation des pertes sanguines (chirurgie),</li> <li>- Nombre d'événements hémorragiques</li> </ul> <p><b>Critères de jugement de la tolérance :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de jours d'exposition au médicament,</li> <li>- Nature, fréquence et incidence des événements indésirables,</li> <li>- Paramètres biologiques.</li> </ul>
<b>Groupe de traitement</b>	Groupe 1 ou prophylaxie à long terme, traité par VONCENTO pendant 12 mois, à une dose définie par l'investigateur en fonction de la sévérité de la maladie ; Groupe 2 ou groupe traitement à la demande (N=13) par VONCENTO pendant 12 mois.
<b>Nombre de sujets nécessaires</b>	Conformément aux recommandations de l'EMA <sup>7</sup> , cette étude devait inclure au moins 8 patients âgés de moins de 6 ans, présentant une maladie de von Willebrand avec un taux de FVW :RCo < 15-20%, parmi lesquels au moins 3 patients étaient atteints d'une maladie de von Willebrand de type 3. Considérant les sorties potentielles de l'étude, il a été défini que l'étude devait inclure au moins 12 patients.
<b>Population d'analyse</b>	Analyse des critères d'efficacité sur les patients traités ayant présenté au moins un saignement d'origine non-chirurgicale et chez lesquels une évaluation de l'efficacité hémostatique était disponible.

## Résultats

En l'absence de bras comparateur, les résultats ont fait l'objet d'analyses descriptives (moyenne et écart-type, médiane et valeurs extrêmes).

## Caractéristiques des patients inclus

Parmi les 17 patients inclus dans l'étude, 16 ont eu un saignement d'origine non-chirurgicale. Ils étaient âgés en moyenne de 5,2 (3,4) ans à l'inclusion. Neuf (52,9%) patients étaient âgés de moins de 6 ans et 8 (47,1%) avaient entre 6 et 12 ans.

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus**

	<b>Groupe 1 (Prophylaxie) N=4</b>	<b>Groupe 2 (Traitement à la demande) N=13</b>	<b>Total N=17</b>
<b>Sexe</b>			
Masculin, n (%)	4 (100)	3 (23,1)	7 (41,2)
Féminin, n (%)	0	10 (76,9)	10 (58,8)
<b>Age [années]</b>			
Moyenne (écart-type)	5,0 (2,5)	5.3 (3,7)	5.2 (3,4)
Médiane [min, max]	5,0 (2,0-8,0)	6.0 (0-11,0)	5.0 (0-11,0)
Age < 6 ans, n (%)	3 (75,0)	6 (46,2)	9 (52,9)
Age entre 6 et 12 ans, n (%)	1 (25,0)	7 (53,8)	8 (47,1)

<sup>7</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Investigation of Human Plasma Derived Von Willebrand Factor Products. EMA, 17 November 2005, CPMP/BPWG/220/02.

	<b>Groupe 1 (Prophylaxie) N=4</b>	<b>Groupe 2 (Traitement à la demande) N=13</b>	<b>Total N=17</b>
<b>Type de maladie de von Willebrand</b>			
Type 1, n (%)	0	0	0
Type 2A, n (%)	1 (25,0)	6 (46,2)	7 (41,2)
Type 3, n (%)	3 (75,0)	7 (53,8)	10 (58,8)
<b>Age au diagnostic [années]</b>			
Moyenne (écart-type)	1,8 (0,5)	2,2 (3,0)	2,1 (2,6)
Médiane [min, max]	2,0 (1-2)	1,0 (0-10)	1,0 (0-10)
<b>Nombre d'événements hémorragiques par patient au cours des 12 mois précédant l'inclusion</b>			
Moyenne (écart-type)	14,3 * (11,0)	3,9 (3,0)	6,4 (7,1)
Médiane [min, max]	14,0 * (2-27)	2,0 (2-10)	2,0 (2-27)
<b>Sévérité des événements hémorragiques au cours des 12 mois précédant l'inclusion</b>			
Nombre de saignements, n (%)	43 * (100)	51 (100)	94 (100)
Sévères, n (%)	4 * (9,3)	17 (33,3)	21 (22,3)
Mineurs, n (%)	39 * (90,7)	34 (66,7)	73 (77,7)

\* Chez l'un des 4 patients du groupe 1, le délai entre le diagnostic de la maladie de von Willebrand et l'inclusion dans l'étude était inférieur à 12 mois, par conséquent les événements hémorragiques chez ce patient ont été recueillis au cours d'une période inférieure à 12 mois.

### Résultats d'efficacité en prophylaxie à long terme (Groupe 1, n=4)

Tous les patients inclus dans le groupe prophylaxie (ou groupe 1) ont été traités au moins une fois par VONCENTO. Au total, 91 épisodes hémorragiques ont été observés chez les 4 patients du groupe 1, parmi lesquels 73 ont été traités par VONCENTO (80,2%) : 70 saignements mineurs et 3 sévères (Tableau 3). Aucune chirurgie n'a été réalisée chez les patients de ce groupe. Le nombre moyen de jours d'exposition était de 125,8 ( $\pm$  60,9) jours.

**Tableau 3 : Nombre et caractéristiques des épisodes hémorragiques - Groupe prophylaxie (N=4)**

<b>Caractéristiques du saignement</b>	<b>N (%)</b>	<b>Moyenne (Ecart-type)</b>	<b>Médiane (Min-Max)</b>
<b>Nombre total de saignements</b>	91 (100,0)	22,8 (13,18)	23,5 (9; 35)
Spontané	72 (79,1)	18,0 (12,91)	18,0 (5; 31)
Traumatique	19 (20,9)	4,8 (3,77)	5,0 (0; 9)
Post-chirurgical	0	0	0
<b>Sévérité</b>			
Sévère	3 (3,3)	0,8 (0,50)	1,0 (0; 1)
Mineur	88 (96,7)	22,0 (13,49)	22,5 (8; 35)
<b>Localisation</b>			
Articulation	3 (3,3)	0,8 (0,50)	1,0 (0; 1)
Muqueuse	80 (87,9)	20,0 (12,96)	19,0 (8; 34)
Muscle	0	0	0
Autre	8 (8,8)	2,0 (2,31)	2,0 (0; 4)
<b>Traitement</b>			
Traitement à domicile	72 (79,1)	18,0 (10,92)	16,5 (8; 31)
Traitement à l'hôpital	1 (1,1)	0,3 (0,50)	0,0 (0; 1)
Sans recours à VONCENTO	18 (19,8)	4,5 (5,26)	3,0 (0; 12)

Les patients du groupe prophylaxie ont reçu en moyenne 132 ( $\pm$  66,4) injections de VONCENTO, dont 111 perfusions administrées dans le cadre du traitement prophylactique et 21 injections dans le cadre du traitement d'un épisode hémorragique. La dose moyenne prophylactique a été 58,8 ( $\pm$  9,2) UI/kg.

Le nombre moyen de saignements d'origine non-chirurgicale a été de 22,8 ( $\pm$  13,2) événements par patient (médiane à 23,5 par patient). Les épisodes hémorragiques n'ont nécessité aucune (19,8% des événements) ou qu'une seule injection de VONCENTO (78,0%). La dose moyenne administrée dans le cadre du traitement d'un épisode hémorragique a été de 61,4 ( $\pm$  12,6) UI/kg par injection.

L'efficacité hémostatique a été considérée par les investigateurs comme excellente (80,8%) ou bonne (19,2%) pour les 73 épisodes hémorragiques traités par VONCENTO.

### Résultats d'efficacité en traitement à la demande (groupe 2, n=13)

Parmi les 13 patients inclus dans le groupe traitement à la demande (ou groupe 2), un patient n'a pas présenté d'épisode hémorragique nécessitant un traitement par VONCENTO, ce patient n'a donc pas été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité.

Douze patients ont présenté un total de 96 saignements, soit un nombre moyen de 8,0 ( $\pm$  6,42) saignements d'origine non chirurgicale. Seize épisodes hémorragiques (16,7%) n'ont pas nécessité l'administration de VONCENTO.

Le nombre moyen de jours d'exposition dans le groupe traitement à la demande était égal à 10,4 ( $\pm$  9,76) jours.

**Tableau 4 : Nombre et caractéristiques des épisodes hémorragiques - Groupe traitement à la demande (N=12)**

Caractéristiques du saignement	N (%)	Moyenne (Ecart-type)	Médiane (Min-Max)
<b>Nombre total de saignements</b>	96 (100,0)	8,0 (6,42)	5,5 (1; 22)
Spontané	74 (77,1)	6,2 (5,39)	5,0 (0; 21)
Traumatique	22 (22,9)	1,8 (2,21)	1,0 (0; 7)
Post-chirurgical	0	0	0
<b>Sévérité</b>			
Sévère	26 (27,1)	2,2 (2,55)	2,0 (0; 9)
Mineur	70 (72,9)	5,8 (5,36)	3,5 (1; 20)
<b>Localisation</b>			
Articulation	11 (11,5)	0,9 (2,57)	0,0 (0; 9)
Muqueuse	79 (82,3)	6,6 (5,52)	5,0 (1; 22)
Muscle	2 (2,1)	0,2 (0,39)	0,0 (0; 1)
Autre	4 (4,2)	0,3 (0,89)	0,0 (0; 3)
<b>Traitement</b>			
Traitement à domicile	51 (53,1)	4,3 (5,89)	2,0 (0; 20)
Traitement à l'hôpital	29 (30,2)	2,4 (4,76)	1,0 (0; 17)
Sans recours à VONCENTO	16 (16,7)	1,3 (2,67)	0,0 (0; 9)

Les patients ont reçu en moyenne 12,2 ( $\pm$  13,7) injections de VONCENTO dans le cadre du traitement d'un épisode hémorragique. La dose moyenne a été 45,8 ( $\pm$  10,6) UI/kg par injection pour le traitement d'un épisode hémorragique.

L'efficacité hémostatique a été considérée par les investigateurs comme excellente (45,0%) ou bonne (55,0%) pour les 80 épisodes hémorragiques traités par VONCENTO.

### Résultats d'efficacité en péri-opératoire

Trois patients, l'un âgé de 3 ans et deux âgés de 6 ans, du Bras 2 (traitement à la demande) ont subi 8 chirurgies mineures : 4 extractions dentaires et 4 interventions dentaires autres. Aucun patient du groupe prophylaxie n'a subi de chirurgie au cours de l'étude.

Pour 7 interventions, les patients ont été traités à l'aide d'une seule perfusion de VONCENTO administré en prévention des saignements avant le geste. Pour une intervention (extraction dentaire), il a été nécessaire de recourir à une perfusion supplémentaire pendant l'intervention et deux en post-opératoire.

La dose moyenne de VONCENTO administrée en pré- et peropératoire a été de 57,0 UI/kg par injection. Pour l'extraction dentaire qui a nécessité 2 injections supplémentaires pendant la période post-opératoire, la dose moyenne de VONCENTO a été de 80,0 UI/kg par injection.

L'efficacité hémostatique a été considérée comme excellente ou bonne par l'investigateur ou le chirurgien et la perte sanguine considérée comme conforme à ce qui était attendue.

## Résultats d'efficacité hémostatique selon l'âge et le type de maladie de von Willebrand

Il n'a pas été observé de différence en termes d'efficacité hémostatique en fonction de l'âge (inférieur à 6 ans et compris entre 6 et 12 ans).

Il n'a pas été observé de différence en termes d'efficacité hémostatique de VONCENTO selon le type de maladie de von Willebrand. L'efficacité hémostatique de VONCENTO a été jugée par l'investigateur comme excellente ou bonne pour l'ensemble des épisodes hémorragiques traités par VONCENTO.

### 9.1.2 Etude de suivi en prophylaxie et en traitement des épisodes hémorragiques

<b>Type d'étude</b>	Etude de phase III, prospective, multicentrique <sup>8</sup> , non comparative évaluant l'efficacité hémostatique et la tolérance de VONCENTO dans la maladie de von Willebrand chez les patients des études CSLCT-BIO-08-52 <sup>9</sup> et CSLCT-BIO-08-54 <sup>10</sup> .
<b>Objectifs</b>	<b>Objectifs principaux</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Evaluer l'efficacité de la prophylaxie par rapport au traitement à la demande par VONCENTO en termes de prévention des épisodes hémorragiques d'origine non-chirurgicale ;</li><li>- Evaluer l'efficacité hémostatique de VONCENTO en traitement des épisodes hémorragiques d'origine non-chirurgicale.</li></ul> <b>Objectifs secondaires</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Evaluer la tolérance à long-terme de VONCENTO en traitement à la demande et en prophylaxie,</li><li>- Evaluer l'efficacité de VONCENTO au long cours chez les patients subissant une intervention chirurgicale au cours de l'étude.</li></ul>
<b>Population étudiée</b>	Patients atteints de la maladie de von Willebrand précédemment inclus dans les études CSLCT-BIO-08-52 et CSLCT-BIO-08-54 : enfants de moins de 12 ans, adolescents et adultes.
<b>Critères de sélection</b>	<b>Principaux critères d'inclusion</b> : Patients ayant terminé les études CSLCT-BIO-08-52 et CSLCT-BIO-08-54. <b>Principaux critères d'exclusion</b> : Patients sortis prématurément des études CSLCT-BIO-08-52 et CSLCT-BIO-08-54.
<b>Critères de jugement</b>	<b>Critères de jugement de l'efficacité</b> : <ul style="list-style-type: none"><li>- Utilisation de VONCENTO : nombre de perfusions et dose ajustée sur le poids</li><li>- Efficacité hémostatique définie comme :<ul style="list-style-type: none"><li>o Excellente : hémostase atteinte/arrêt des saignements,</li><li>o Bonne : léger suintement / contrôle partiel mais suffisant des saignements sans nécessité d'une autre injection,</li><li>o Modérée : saignement modéré / contrôle modéré du saignement avec nécessité d'injections supplémentaires de produit,</li><li>o Aucune : hémorragie sévère non contrôlée.</li></ul></li><li>- Recours à la transfusion de produits sanguins labiles,</li><li>- Evaluation des pertes sanguines (chirurgie),</li><li>- Nombre d'événements hémorragiques spontanés ou d'origine traumatique.</li></ul> <b>Critères de jugement de la tolérance</b> : <ul style="list-style-type: none"><li>- Nature, fréquence et incidence des événements indésirables,</li><li>- Paramètres biologiques (hématologiques, biochimiques, développement d'inhibiteurs dirigés contre le FVIII ou le FVW).</li></ul>

<sup>8</sup> 6 centres en Allemagne, Bulgarie, Russie, Ukraine et Pologne

<sup>9</sup> Etude présentée au chapitre 9.1.1.

<sup>10</sup> Etude de phase II (N°CSLCT-BIO-08-54), non comparative présentée dans l'avis de la commission de Transparence du 28 mai 2014.

<b>Groupe de traitement</b>	Les patients étaient répartis en 3 groupes : - Groupe Prophylaxie (N=10, dont 3 enfants de moins de 12 ans) ; - Groupe Traitement à la demande (N=8, dont un adolescent) ; - Groupe Prophylaxie et Traitement à la demande (N=2, dont un adolescent). Ces 2 patients avaient initialement été inclus dans le groupe Prophylaxie. L'investigateur a demandé un changement de groupe en raison de la non observance des patients au schéma prophylactique (3 mois et 6 mois après leur inclusion dans l'étude d'extension)
<b>Population d'analyse</b>	Analyse d'efficacité sur les patients traités ayant présenté au moins un saignement d'origine non-chirurgicale et pour lesquels une évaluation de l'efficacité hémostatique était disponible.

## Résultats

Les résultats ont fait l'objet d'analyses descriptives (moyenne et écart-type, médiane et valeurs extrêmes).

### Caractéristiques des patients inclus

La majorité (17/20) des patients inclus dans l'étude d'extension étaient issus de l'étude CSLCT-BIO608-54 conduite chez les patients adolescents ou adultes atteints de la maladie de von Willebrand. Trois patients étaient issus de l'étude en pédiatrie. Les patients étaient âgés en moyenne de 32,7 ( $\pm$  18,49) ans à l'inclusion dans l'étude d'extension. Une majorité des patients présentaient une maladie de von Willebrand de type 3 (68,4%) ou de type 2A (21,1%). Parmi les 20 patients inclus, 19 patients ont présenté au moins un saignement d'origine non-chirurgicale nécessitant l'administration de VONCENTO.

**Tableau 5 : Caractéristiques des patients inclus (Population per protocole)**

	Prophylaxie N=10	Traitement à la demande N=7	Prophylaxie & Traitement à la demande N=2	Total N=19
<b>Sexe</b>				
Masculin, n (%)	8 (80,0)	2 (28,6)	2 (100,0)	12 (63,2)
Féminin, n (%)	2 (20,0)	5 (71,4)	0	7 (36,8)
<b>Age [années]</b>				
Moyenne (écart-type)	35,8 (23,02)	29,7 (12,23)	28,0 (16,97)	32,7 (18,49)
Médiane [min, max]	37,0 (6 – 70)	27,0 (17 – 51)	28,0 (16 – 40)	30,0 (6 – 70)
Entre 6 et 12 ans, n (%)	3 (30,0)	0	0	3 (15,8)
Entre 12 et 18 ans, n (%)	0	1 (14,3)	1 (50,0)	2 (10,5)
Age $\geq$ 18 ans, n (%)	7 (70,0)	6 (85,7)	1 (50,0)	14 (73,7)
<b>Type de maladie de von Willebrand</b>				
Type 1, n (%)	1 (10,0)	1 (14,3)	0	2 (10,5)
Type 2A, n (%)	2 (20,0)	0	2 (100,0)	4 (21,1)
Type 3, n (%)	7 (70,0)	6 (85,7)	0	13 (68,4)

Deux patients sont sortis de l'étude d'extension :

- l'un sur décision de l'investigateur, après environ 20 mois dans l'étude, le patient devant subir une intervention dans un établissement ne remplissant pas les critères demandés dans l'étude ;
- l'autre patient est décédé environ 2 ans après son inclusion dans l'étude d'extension. Ce patient présentait des pathologies sous-jacentes graves (ulcère duodéal, hépatite C, anémie) et a développé une pneumonie. Pour ce patient, les 2 événements indésirables avec une issue fatale notifiés - ulcère gastrique et pneumonie – ont été considérés comme non-reliés au médicament.

Au total, 18 patients ont terminé l'étude d'extension. La durée de suivi par patient a été comprise entre 211 jours et 1 027 jours, selon le critère de fin de l'étude défini par le protocole (32 mois au

maximum après l'inclusion dans l'étude d'extension ou à l'AMM de VONCENTO pour les patients des pays dans lesquels l'AMM était demandée, ou 12 mois maximum après l'inclusion dans l'étude d'extension pour les patients dans lesquels une AMM n'avait pas été demandée). Pour 3 patients, le suivi a été supérieur à 32 mois.

### Résultats d'efficacité dans le groupe prophylaxie

La durée de suivi des patients dans le groupe prophylaxie a été en moyenne de 645,4 ( $\pm 176,1$ ) jours, soit environ 22 mois.

Pendant toute la durée de l'étude d'extension, les 10 patients inclus dans le groupe prophylaxie ont présenté un total de 118 épisodes hémorragiques, parmi lesquels 96 (81,4%) ont été traités par VONCENTO. Pour un patient traité en prophylaxie, aucun saignement n'a été observé.

Les saignements ont été en majorité des saignements muqueux (88,1%). Douze (10,2%) épisodes hémorragiques sévères sont survenus chez 7 patients, parmi lesquels 5 saignements muqueux sévères chez 4 patients (un épistaxis chez un enfant, hémorragies gastro-intestinales chez un homme et métrorragies chez une femme). Aucun saignement n'a nécessité l'hospitalisation du patient.

Le nombre moyen de jours d'exposition était égal à 165,8 ( $\pm 118,5$ ) jours.

**Tableau 6 : Nombre et caractéristiques des épisodes hémorragiques - Groupe prophylaxie (N=10)**

Caractéristiques du saignement	N (%)	Moyenne (Ecart-type)	Médiane (Min-Max)
<b>Nombre total de saignements</b>	118 (100,0)	11,8 (12,67)	8,0 (0; 33)
Spontané	94 (79,7)	9,4 (10,28)	6,5 (0; 26)
Traumatique	23 (19,5)	2,3 (3,09)	1,0 (0; 8)
Post-chirurgical	1 (0,8)	0,1 (0,32)	0,0 (0; 1)
<b>Sévérité</b>			
Sévère	12 (10,2)	1,2 (1,32)	1,0 (0; 4)
Mineur	106 (89,8)	10,6 (12,14)	6,0 (0; 31)
<b>Localisation</b>			
Articulation	4 (3,4)	0,4 (0,70)	0,0 (0; 2)
Muqueuse	104 (88,1)	10,4 (10,70)	7,0 (0; 29)
Muscle	3 (2,5)	0,3 (0,67)	0,0 (0; 2)
Autre	7 (5,9)	0,7 (1,64)	0,0 (0; 5)
<b>Traitement</b>			
Traitement à domicile	96 (81,4)	9,6 (9,19)	8,0 (0; 25)
Traitement à l'hôpital	0	0,0 (0,00)	0,0 (0; 0)
Sans recours à VONCENTO	22 (18,6)	2,2 (4,69)	0,0 (0; 14)

Les patients du groupe prophylaxie ont reçu en moyenne 167,6 ( $\pm 120,0$ ) injections de VONCENTO pendant toute la durée de l'étude d'extension.

La fréquence des épisodes hémorragiques a été en moyenne de 8,36 ( $\pm 9,62$ ) événements par an par patient.

La dose moyenne prophylactique a été 45,9 ( $\pm 18,7$ ) UI/kg. La dose moyenne administrée pour le traitement d'un épisode hémorragique a été de 55,7 ( $\pm 115,2$ ) UI/kg par injection.

L'efficacité hémostatique a été considérée par les investigateurs comme excellente (72,9%) ou bonne (25,0%) pour les 94 des 96 épisodes hémorragiques traités par VONCENTO. Pour 2 épisodes hémorragiques muqueux spontanés, l'efficacité hémostatique a été considérée comme modérée par l'investigateur.

### Résultats d'efficacité dans le groupe traitement à la demande

La durée de suivi des patients dans le groupe traitement à la demande a été en moyenne de 724,1 ( $\pm 297,26$ ) jours, soit environ 24 mois.

Pendant toute la durée de l'étude d'extension, les 7 patients inclus dans ce groupe ont présenté un total de 402 épisodes hémorragiques, parmi lesquels 77 ont été traités par VONCENTO (19,2%).

Les saignements ont principalement été spontanés (98,8%), muqueux (98,0%) et mineurs (97,8%). Deux patients ont chacun présenté plus de 100 épistaxis pendant la durée de l'étude, aucun de ces épisodes hémorragiques n'a nécessité un traitement par VONCENTO.

Neuf (10,2%) épisodes hémorragiques sévères sont survenus chez 3 patients.

Dans le groupe traitement à la demande, la fréquence des épisodes hémorragiques a été en moyenne de 19,54 ( $\pm 23,83$ ) événements par an par patient.

Le nombre moyen de jours d'exposition était égal à 22,9 ( $\pm$  22,2) jours.

**Tableau 7 : Nombre et caractéristiques des épisodes hémorragiques – Groupe traitement à la demande (N=7)**

Caractéristiques du saignement	N (%)	Moyenne (Ecart-type)	Médiane (Min-Max)
<b>Nombre total de saignements</b>	402 (100.0)	57.4 (65.30)	35.0 (1; 151)
Spontané	397 (98.8)	56.7 (64.69)	35.0 (1; 150)
Traumatique	1 (0.2)	0.1 (0.38)	0.0 (0; 1)
Post-chirurgical	4 (1.0)	0.6 (0.98)	0.0 (0; 2)
<b>Sévérité</b>			
Sévère	9 (2.2)	1.3 (1.98)	0.0 (0; 5)
Mineur	393 (97.8)	56.1 (65.65)	35.0 (1; 151)
<b>Localisation</b>			
Articulation	6 (1.5)	0.9 (1.57)	0.0 (0; 4)
Muqueuse	394 (98.0)	56.3 (65.89)	35.0 (1; 151)
Muscle	2 (0.5)	0.3 (0.49)	0.0 (0; 1)
Autre	0	0	0.0 (0; 0)
<b>Traitement</b>			
Traitement à domicile	70 (17.4)	10.0 (11.25)	5.0 (0; 27)
Traitement à l'hôpital	7 (1.7)	1.0 (0.82)	1.0 (0; 2)
Sans recours à VONCENTO	325 (80.8)	46.4 (59.45)	30.0 (0; 140)

Les 7 patients du groupe traitement à la demande ont reçu en moyenne 25,4 ( $\pm$  22,72) injections de VONCENTO dans le cadre du traitement d'un épisode hémorragique pendant toute la durée de l'étude d'extension. La dose moyenne a été 55,8 ( $\pm$ 18,3) UI/kg par injection pour le traitement d'un épisode hémorragique.

L'efficacité hémostatique a été considérée par les investigateurs comme excellente (45,5%), bonne (53,2%) ou modérée (1 épisode hémorragique, 1,3%) pour les 77 épisodes hémorragiques traités par VONCENTO.

Pour les 9 hémorragies majeures, l'efficacité hémostatique de VONCENTO a été considérée par les investigateurs comme excellente (6 événements soit 66,7%) ou bonne (3 événements soit 33,3%).

### Résultats d'efficacité dans le groupe Prophylaxie & Traitement à la demande

Pour les 2 patients du groupe prophylaxie et traitement à la demande, la durée de suivi a été de 1 027 jours, soit environ 34 mois. Les 2 patients ont présenté un total de 98 épisodes hémorragiques, parmi lesquels 97 ont été traités par VONCENTO (99,0%). La fréquence des épisodes hémorragiques a été en moyenne de 17,43 ( $\pm$  0,50) événements par an par patient.

Le nombre moyen de jours d'exposition était égal à 63,5 ( $\pm$  2,12) jours.

Les saignements ont principalement été spontanés (95,9%), muqueux (93,9%) et mineurs (93,9%).

Un seul épisode hémorragique a été résolu sans recours à l'administration de VONCENTO.

Les 2 patients ont reçu en moyenne 63,5 ( $\pm$  2,12) injections de VONCENTO dans le cadre du traitement d'un épisode hémorragique au cours de l'étude d'extension. La dose moyenne a été 28,5 ( $\pm$  5,7) UI/kg par injection pour le traitement d'un épisode hémorragique et de 26,1 ( $\pm$  5,8) UI/kg par injection pendant la période où ils suivaient un traitement prophylactique.

L'efficacité hémostatique a été considérée par les investigateurs comme excellente (63,9%) ou bonne (36,1%) pour les 97 épisodes hémorragiques traités par VONCENTO.

### Résultats d'efficacité en prophylaxie chirurgicale

Au cours de l'étude, 7 patients, dont 2 enfants, ont subi 13 chirurgies :

- 4 patients dans le groupe prophylaxie ont subi une intervention mineure, dont deux extractions dentaires, un geste de radiologie interventionnelle sur l'articulation du genou et une circoncision,
- 3 patients dans le groupe traitement à la demande ont subi 9 interventions parmi lesquelles 3 chirurgies considérées comme majeures (cinq extraction dentaires, deux ponctions de l'articulation du genou, une biopsie utérine et une conisation cervicale).

L'efficacité hémostatique a été considérée par l'investigateur ou le chirurgien comme excellente pour 11 interventions, dont les 3 chirurgies majeures, ou bonne pour 2 interventions mineures.

La perte sanguine a été considérée comme :

- conforme à ce qui était attendu pour les 4 interventions mineures réalisées chez les patients du groupe prophylaxie et pour 7 des 9 chirurgies réalisées chez les patients du groupe traitement à la demande,
- inférieure à ce qui était attendu pour 2 chirurgies réalisées chez des patients du groupe traitement à la demande.

## 09.2 Tolérance/Effets indésirables

### 9.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude pédiatrique, la tolérance de VONCENTO a été étudiée sur 17 patients âgés de moins de 12 ans, pendant 12 mois et sur 20 patients inclus dans l'étude d'extension pendant une durée comprise entre 22 et 36 mois selon les groupes.

Dans l'étude pédiatrique, 75% (12/16) des patients ont rapporté un total de 77 événements indésirables.

Dans l'étude d'extension, 84% (16/19) ont rapporté un total de 79 événements indésirables

#### Evénements indésirables graves

Dans l'étude pédiatrique, 4 des 77 événements indésirables ont été considérés comme graves, aucun n'a été imputé à VONCENTO. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude pédiatrique.

Dans l'étude d'extension, 5 des 79 événements indésirables ont été considérés comme graves, aucun n'a été imputé à VONCENTO. Deux des événements indésirables graves (ulcère gastrique préexistant et pneumonie) ont été à l'origine du décès d'un patient, environ deux ans après son inclusion dans l'étude d'extension. Ces deux événements indésirables d'issue fatale ont été considérés par l'investigateur comme non liés au médicament.

#### Evénements indésirables considérés comme liés à VONCENTO

Au total, 2 événements indésirables non graves survenus chez 2 patients dans l'étude pédiatrique (un patient inclus dans le groupe prophylaxie et un patient dans le groupe traitement à la demande) ont été considérés comme possiblement liés à VONCENTO. Il s'agissait d'un érythème au site d'injection chez un patient inclus dans le groupe prophylaxie, et d'un cas de pyrexie chez un patient du groupe traitement à la demande.

### 9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 13/08/2013 au 12/02/2015 qui ne met pas en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance.

### 9.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Pendant le traitement avec Voncento chez les adultes et les adolescents les effets indésirables suivants peuvent survenir : une hypersensibilité ou des réactions allergiques, des événements thromboemboliques, fièvre, céphalées, dysgueusie et perturbation du bilan hépatique. De plus les patients peuvent développer des inhibiteurs du FVIII et FVW.

(...)

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets secondaires chez les enfants sont supposés comparables à ceux de l'adulte.»

« Comme pour tout produit qui contient du facteur von Willebrand associé à du FVIII, un traitement prolongé peut provoquer une augmentation excessive du FVIII:C. Par conséquent, les patients qui reçoivent des produits contenant du facteur VIII associé à du facteur von Willebrand devront bénéficier d'une surveillance étroite des taux plasmatiques de FVIII:C afin d'en éviter une



augmentation excessive, susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques. Des mesures antithrombotiques doivent être envisagées le cas échéant. »

### 09.3 Données d'utilisation/de prescription

VONCENTO est commercialisé en France depuis le 24 avril 2015. Depuis le début de sa commercialisation, environ 500 000 UI de Facteur von Willebrand ont été distribuées en France, soit environ 3 % des quantités de Facteur von Willebrand distribués en France sur cette période.

### 09.4 Résumé & discussion

L'étude CSLCT-BIO-08-52 de phase III, en ouvert, avait pour objectif l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques, de l'efficacité hémostatique et de la tolérance de VONCENTO en prophylaxie et en traitement des patients âgés de moins de 12 ans. Cette étude a inclus 17 enfants de moins de 12 ans traités en prophylaxie (n=4) ou en traitement à la demande (n=13).

Dans les 12 mois précédant l'inclusion, les 4 patients avaient présenté en moyenne 14,3 événements hémorragiques dont 9,3% de sévères. Durant l'année de prophylaxie par VONCENTO, le nombre moyen d'épisode hémorragique d'origine non chirurgicale a été de 22,7 ( $\pm$  13,2) événements par patient dont 3% de sévères, tout en ayant reçu 111 perfusions (dose moyenne prophylactique de 58,8 ( $\pm$  9,2) UI/kg). L'efficacité hémostatique de VONCENTO a été jugée excellente (80,2%) ou bonne (19,2%) pour les 73 épisodes hémorragiques traités. Aucun patient traité en prophylaxie n'a subi de chirurgie.

Ainsi, ces résultats dans ce sous-groupe d'enfants traités en prophylaxie ne mettent pas en évidence l'efficacité de la prévention des hémorragies par VONCENTO.

En traitement à la demande, le nombre moyen d'épisodes hémorragiques a été de 8,0 ( $\pm$  6,42) en 12 mois (soit un total de 96 saignements), dont 83,3% ont nécessité un traitement par VONCENTO. L'efficacité hémostatique de VONCENTO a été jugée excellente (45,0%) ou bonne (55,0%).

Un total de 8 chirurgies mineures (extraction ou intervention dentaire) a été réalisé chez 3 patients de moins de 12 ans du groupe traitement à la demande. Pour 7 interventions, une seule perfusion de VONCENTO a été nécessaire. L'efficacité hémostatique a été jugée comme excellente ou bonne par l'investigateur et la perte sanguine considérée comme inférieure ou égale à ce qui était attendu pour ces types d'intervention.

Une étude de suivi a inclus 17 patients de l'étude chez les adultes et adolescents de plus de 12 ans (étude de phase II (CSLCT-BIO-08-54), non comparative précédemment évaluée par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription en mai 2014) et 3 enfants de moins de 12 ans (issus de l'étude CSLCT-BIO-08-52), avec un suivi d'environ 2 ans. Son objectif était d'évaluer l'efficacité de la prophylaxie par rapport au traitement à la demande par VONCENTO en termes de prévention des épisodes hémorragiques d'origine non-chirurgicale ainsi que l'efficacité hémostatique de VONCENTO en traitement des épisodes hémorragiques d'origine non-chirurgicale. Dix patients ont été traités en prophylaxie. La durée de suivi des patients traités en prophylaxie a été en moyenne de 645,4 ( $\pm$ 176,1) jours, soit environ 22 mois.

Pendant toute la durée de l'étude d'extension, les 10 patients inclus dans le groupe prophylaxie ont présenté un total de 118 épisodes hémorragiques, dont 96 (81,4%) ont été traités par VONCENTO. Pour un patient traité en prophylaxie, aucun saignement n'a été observé.

Les saignements ont été en majorité des saignements muqueux (88,1%). Douze (10,2%) épisodes hémorragiques sévères sont survenus chez 7 patients, parmi lesquels 5 saignements muqueux sévères chez 4 patients (une épistaxis chez un enfant, hémorragies gastro-intestinales chez un homme et métrorragies chez une femme). Aucun saignement n'a nécessité l'hospitalisation du patient.

Quatre patients traités en prophylaxie ont subi une intervention chirurgicale mineure.

Les études et les données de pharmacovigilance disponibles n'ont pas mis en évidence de signal particulier de tolérance. La Commission regrette que les études ne fournissent aucune information sur l'évolution de l'administration d'un facteur VIII en prophylaxie au long cours alors que l'AMM comporte une mise en garde sur le risque d'augmentation excessive du taux de facteur VIII susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques. Sur le faible effectif de patients traités en prophylaxie pendant au moins un an dans les études, aucun épisode thrombotique n'a été rapporté.

Bien que les données cliniques disponibles ne démontrent pas l'efficacité de la prophylaxie, la pratique clinique justifie, chez certains patients, l'utilisation de cette modalité thérapeutique (souvent peu efficace dans le cas de saignements digestifs à répétition).

## 09.5 Programme d'études

Sans objet.

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le traitement de la maladie de von Willebrand doit être mis en œuvre et surveillé par un médecin spécialiste de l'hémostase exerçant dans un centre de référence de cette maladie.

- ✓ Dans le traitement des épisodes hémorragiques, dans la prophylaxie et le traitement des saignements d'origine chirurgicale des patients de moins de 12 ans.

La possibilité de prescrire VONCENTO aux enfants âgés de moins de 12 ans dans le traitement des épisodes hémorragiques, dans la prophylaxie et le traitement des saignements d'origine chirurgicale ne modifie pas sa place dans la stratégie thérapeutique précédemment définie par la Commission dans son avis du 28 mai 2014.

Le traitement de substitution par facteur von Willebrand (FVW) s'inscrit dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de la maladie de von Willebrand, chez qui la desmopressine est inefficace ou contre indiquée, c'est à dire principalement en cas de maladie de von Willebrand de type 2 et 3 et chez certains patients atteints de la maladie de von Willebrand de type 1. L'administration de facteur von Willebrand permet de corriger les troubles de l'hémostase observés chez les patients ayant un déficit en facteur von Willebrand (FVW), notamment en corrigeant de façon différée le déficit associé en facteur VIII. Administré par voie intraveineuse, le facteur von Willebrand se fixe au facteur VIII endogène et évite sa dégradation rapide en le stabilisant. L'administration de facteur von Willebrand pur (produit contenant du facteur von Willebrand mais à faible teneur en facteur VIII) normalise les taux de FVIII:C avec un léger délai après la première injection. L'administration d'une préparation contenant un concentré de FVIII + FVW permet de normaliser les taux de FVIII:C immédiatement après la première perfusion.

En pratique, lors du diagnostic, un test à la desmopressine est donc réalisé pour déterminer si le sujet est répondeur ou non. VONCENTO ne doit être utilisé que chez les patients pour lesquels la desmopressine est inefficace ou contre indiquée. Si les niveaux d'activité plasmatique attendus pour le facteur VIII ou le FVW ne sont pas atteints après l'administration du facteur de substitution, si l'hémorragie n'est pas contrôlée malgré l'administration d'une dose appropriée, ou en cas de réaction anaphylactique, un test de recherche d'inhibiteurs du facteur de substitution (FVIII, FVW) doit être effectué.

VONCENTO, association de facteur von Willebrand et de Facteur VIII (rapport FVIII/FVW de 1 : 2,4), a une place en 2<sup>nde</sup> intention dans le traitement des épisodes hémorragiques, dans la prophylaxie et le traitement des saignements d'origine chirurgicale des patients atteints de la maladie de von Willebrand de moins de 12 ans, lorsque la desmopressine est contre-indiquée ou inefficace.

✓ En prophylaxie des épisodes hémorragiques de la maladie de von Willebrand

Les recommandations européennes<sup>11</sup> publiées en 2013 indiquent qu'un traitement prophylactique avec des concentrés associant FVW et FVIII ou un concentré de facteur von Willebrand dépourvu de FVIII peut être envisagé chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie de von Willebrand et présentant des hémorragies récurrentes localisés à des sites critiques (hémorragies gastro-intestinales, hémarthroses, épistaxis récurrents chez les enfants). Toutefois, des études prospectives devraient préciser l'intérêt de l'utilisation en prophylaxie au long cours par rapport au traitement à la demande.

Au Royaume-Uni, les recommandations<sup>12</sup> publiées en 2014 mentionnent l'intérêt de mettre en place un traitement prophylactique avec 2 à 3 injections par semaine de facteur von Willebrand chez les enfants atteints de la maladie de von Willebrand de type 3 en cas d'hémorragies affectant des articulations, comme dans la prise en charge de l'hémophilie A. Ces recommandations mentionnent l'intérêt de la mise en place précoce du traitement prophylactique, avant l'âge de 5 ans pour prévenir le développement d'arthropathies.

Ces recommandations ne différencient pas les concentrés associant du FVW et du FVIII des concentrés de Facteur von Willebrand seul pour le traitement prophylactique au long cours.

En prophylaxie de longue durée, VONCENTO est une alternative à WILFACTIN, chez les patients d'âge  $\geq 6$  ans. Mais dans la mesure où les périodes de prophylaxie sont souvent limitées, VONCENTO présente l'avantage pour le patient d'avoir un produit unique en cas de retour au traitement à la demande (contrairement à WILFACTIN qui doit être associé à du facteur VIII pour la première injection). Il n'existe pas d'alternative à VONCENTO dans le traitement prophylactique à long terme chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

---

<sup>11</sup> Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J on behalf of the European Group on von Willebrand disease (EUWWD). Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013;98: 667-74

<sup>12</sup> Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United-Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology* 2014; 167: 453-65.

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

## 011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La maladie de von Willebrand est responsable d'hémorragies qui peuvent être graves et engager le pronostic vital.
- ▶ VONCENTO est un traitement de substitution à visée préventive ou curative quel que soit l'âge du patient.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables dans l'indication en prophylaxie des épisodes hémorragiques est modeste.
  - ▶ Intérêt de santé publique :  
Malgré la gravité de la maladie de von Willebrand, le poids sur la santé publique de cette maladie rare peut être considéré comme faible.  
L'amélioration de la prise en charge des maladies rares constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique et plan national maladies rares 2011-2014).  
Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact direct de VONCENTO sur la morbi-mortalité par rapport à celui des autres traitements existants, ni de prédire que VONCENTO 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'impact de VONCENTO sur la santé publique.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, excepté dans le traitement prophylactique à long terme chez les enfants âgés de moins de 6 ans
- ▶ VONCENTO, association de facteur von Willebrand et de Facteur VIII (rapport FVIII/FVW de 1:2,4), a une place en 2<sup>nde</sup> intention dans le traitement des épisodes hémorragiques, la prophylaxie et le traitement des saignements d'origine chirurgicale des patients atteints de la maladie de von Willebrand de moins de 12 ans, lorsque la desmopressine est contre-indiquée ou inefficace. En prophylaxie de longue durée, VONCENTO est une alternative à WILFACTIN, chez les patients d'âge  $\geq 6$  ans.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VONCENTO est important dans les extensions d'indication :**

- en prophylaxie des épisodes hémorragiques, quel que soit l'âge du patient,
- ainsi que chez l'enfant d'âge < 12 ans dans le traitement des épisodes hémorragiques, dans la prophylaxie et le traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans ces extensions d'indication et aux posologies de l'AMM.**

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Compte tenu :**

- du besoin identifié en pratique clinique,
- mais du faible niveau de preuve apporté par les données cliniques disponibles sur l'efficacité et la tolérance de l'utilisation de VONCENTO en prophylaxie des épisodes hémorragiques (études ouvertes, non comparatives, résultats sur des sous-groupes de faible effectif, données de tolérance limitées),

la commission de la Transparence estime que VONCENTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son comparateur cliniquement pertinent en prophylaxie des épisodes hémorragiques de la maladie de von Willebrand.

Dans l'extension d'indication au traitement des épisodes hémorragiques ou à la prophylaxie et au traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les enfants d'âge < 12 ans et ayant une maladie de von Willebrand, l'amélioration du service médical rendu initialement octroyée chez les patients d'âge ≥ 12 ans (ASMR V) n'est pas modifiée.

### 011.3 Population cible

Dans son avis du 28 mai 2014<sup>13</sup>, la Commission avait estimé le nombre de patients susceptibles d'être traités par un concentré associant FVIII et FVW dans une situation requérant une correction immédiate de l'hémostase à environ 1 150 patients.

Selon les données épidémiologiques issues du Réseau FranceCoag<sup>14</sup>, le nombre de malades atteints de la maladie de von Willebrand est de 1 836 patients au 14/04/2016. Selon la même source, fin 2010, 76% des patients inclus, qu'ils soient atteints d'hémophilie, d'une maladie de von Willebrand ou d'un autre déficit héréditaire en protéine de la coagulation, avaient reçu au moins une fois un traitement substitutif par concentré de facteur de coagulation. En appliquant cette fréquence au nombre de patients inclus dans la cohorte en 2016, environ 1 400 patients atteints de la maladie de von Willebrand seraient susceptibles de recevoir un traitement substitutif. Par ailleurs, 4 % des patients de la cohorte Willebrand recevaient un traitement à visée prophylactique en 2013<sup>13</sup>, ce qui correspondrait actuellement à 56 patients en appliquant ce pourcentage à la cohorte actuelle.

#### Estimation de la population cible de VONCENTO dans les extensions d'indication :

- **En prophylaxie : Le nombre de patients relevant d'un traitement prophylactique à long terme serait de l'ordre de 56 patients en France,**
- **Chez l'enfant d'âge < 12 ans dans le traitement des épisodes hémorragiques, dans la prophylaxie et le traitement des saignements d'origine chirurgicale, on ne dispose pas de données permettant d'estimer précisément cette population.**

La population cible totale de VONCENTO dans l'ensemble de ses indications thérapeutiques serait donc d'environ 1 200 patients.

---

<sup>13</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence. VONCENTO. 28 mai 2014.

<sup>14</sup> Réseau France Coag. Statistiques nationales. Maladie de Willebrand.  
[http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats\\_page.jsp?stat4=on](http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat4=on)