

AVIS DE LA COMMISSION

16 juin 2004

ADVATE 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon + 1 flacon kit d'injection

ADVATE 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon + 1 flacon kit d'injection

ADVATE 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon + 1 flacon kit d'injection

ADVATE 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon + 1 flacon kit d'injection

Laboratoires BAXTER

octocog alfa (facteur VIII de coagulation recombinant)

Liste I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de six mois.

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

Date de l'AMM : 03 mars 2004 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

octocog alfa (facteur VIII de coagulation recombinant)

1.2. Originalité

Facteur VIII recombinant produit sans addition de protéines animales ou humaines.

1.3. Indication

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)

ADVATE ne contient pas de facteur Willebrand en quantité pharmacologiquement active, par conséquent il n'est pas indiqué dans la maladie de Willebrand

1.4. Posologie

Le traitement doit être instauré sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie.

La dose et la durée de traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance de l'épisode hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

La dose de facteur VIII administrée est exprimée en Unités Internationales (UI), ramenées au standard de l'OMS pour les concentrés de facteur VIII. L'activité coagulante en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en UI (par rapport au Standard international du facteur VIII plasmatique)

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dl. La posologie est déterminée à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'unités (UI) nécessaires = poids corporel (kg) X augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) X 0,5

La quantité et la fréquence d'administration d'ADVATE doivent être adaptées à la réponse clinique de chaque individu. Dans certaines circonstances (présence d'un faible titre d'inhibiteurs), des doses plus importantes que les quantités calculées à l'aide de la formule peuvent être nécessaires.

L'apparition d'inhibiteur anti-facteur VIII doit être surveillée chez les patients, si le taux d'activité coagulante plasmatique du facteur VIII souhaité n'est pas atteint ou si les épisodes hémorragiques ne sont pas contrôlés après administration d'une dose appropriée. Chez les patients présentant des titres élevés d'inhibiteur, il se peut que le traitement par facteur VIII ne soit pas efficace.

(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Facteurs VIII d'origine plasmatique : FACTANE
HEMOFIL M
MONOCLATE-P
- Facteurs VIII recombinants : HELIXATE NexGen
KOGENATE Bayer
RECOMBINATE
REFACTO

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Quatre études (069901, 060102, 069902 et 060101) ont évalué la pharmacocinétique ainsi que l'efficacité et la tolérance (incluant l'immunogénicité) d'ADVATE

3.1. Paramètres pharmacocinétiques

- Une étude (partie 1 de l'étude 069901) contrôlée, randomisée, a inclus 56 patients hémophiles précédemment traités par facteur VIII et âgés de plus de 10 ans. L'étude a comparé ADVATE à RECOMBINATE, sur des critères pharmacocinétiques. Elle a démontré la bioéquivalence entre les deux médicaments.
- Une étude (partie 3 de l'étude 069901) contrôlée, randomisée, a inclus 55 patients hémophiles précédemment traités par facteur VIII et âgés de plus de 10 ans. L'étude a comparé les lots pilote et commercial d'ADVATE, sur des critères pharmacocinétiques. Elle a démontré la bioéquivalence des deux types de lot.
- Une étude (partie 1 de l'étude 060102) non comparative a inclus 19 patients hémophiles précédemment traités par facteur VIII et âgés de plus de 10 ans. L'ensemble des patients avait été traité pendant au moins 75 jours par ADVATE dans le cadre de l'étude 069901. Cette étude a montré une similitude des paramètres pharmacocinétiques avant et après 75 jours de traitement par ADVATE.

- Une étude (060101) non comparative a inclus 14 enfants âgés de moins de 6 ans présentant au moins 50 jours d'exposition à un facteur VIII. Une analyse intermédiaire montre que les paramètres pharmacocinétiques sont semblables à ceux des études chez l'adulte.

3.2. Efficacité hémostatique

- Partie 2 de l'étude 069901.
 - Etude ayant inclus 107 patients hémophiles précédemment traités par facteur VIII, âgés de plus de 10 ans et ayant déjà au moins 75 jours d'exposition à ADVATE.
 - Le traitement administré a consisté en 1 à 4 injections de 25-40 UI/kg/semaine d'ADVATE, pour une durée d'au moins 75 jours d'exposition.
 - Les critères principaux de jugement ont été le nombre d'injections nécessaires à la résolution de l'épisode hémorragique et la qualité de la réponse hémostatique.
 - Sur les 510 épisodes hémorragiques observés, 411 (81%) ont nécessité une injection et 62 (12%) ont nécessité deux injections. La qualité de la réponse hémostatique a été jugée excellente/bonne dans 439 (86%) cas et modeste dans 61 (12%) des cas.
- Partie 2 de l'étude 060102
 - Etude ayant inclus 27 patients ayant participé à l'étude 069901, n'ayant pas reçu d'autres facteurs VIII depuis la fin de l'étude et n'ayant pas développé d'inhibiteur pendant cette période.
 - Le traitement administré a consisté en 3 à 4 injections de 25-40 UI/kg/semaine d'ADVATE pour une durée d'au moins 75 jours d'exposition.
 - Les critères principaux de jugement ont été le nombre d'injections nécessaires à la résolution de l'épisode hémorragique et la qualité de la réponse hémostatique.
 - Sur les 51 épisodes hémorragiques observés, 44 (86%) ont nécessité une seule injection. La qualité de la réponse hémostatique a été jugée excellente/bonne dans 32 (63%) des cas et modeste dans 17 (33%) des cas
- Etude 069902
 - Etude ayant inclus 10 patients hémophiles A sévères âgés de plus de 10 ans, précédemment traités par facteur VIII.
 - Son objectif a été de montrer l'efficacité, en prophylaxie chirurgicale, d'un traitement pré- et post-opératoire par ADVATE. La dose de charge visait à augmenter le taux de facteur VIII entre 60 et 100% (interventions dentaires) et 80 et 100% (chirurgie)
 - Les critères principaux de jugement ont été la qualité de la réponse hémostatique au cours l'opération et après, la perte réelle de sang, le délai de retrait du drain et la posologie journalière d'ADVATE.
 - L'efficacité hémostatique d'ADVATE en situation chirurgicale a été jugée bonne à excellente dans 100% des cas.

Le Comité des spécialités pharmaceutiques de l'EMA n'a pas indiqué l'utilisation d'ADVATE aux enfants de moins de 6 ans, ni aux patients non traités antérieurement par facteur VIII.

3.3. Effets indésirables

- Durant les études cliniques, un total de 27 effets indésirables non graves a été rapporté. Les effets indésirables fréquents ont été : dysgueusie, maux de tête et vertiges (2%) et bouffées de chaleur (1,4%)
- Au cours de ces essais, un inhibiteur de faible titre a été observé chez un des 114 patients traités (2,4 UB selon le test de Bethesda modifié) après 26 jours d'exposition. Il n'existe pas de données sur des patients non préalablement traités.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hémophilie A est responsable d'hémorragies sévères pouvant entraîner des manifestations cliniques invalidantes.

ADVATE entre dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif.

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

ADVATE est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par ADVATE est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

Les spécialités ADVATE sont un facteur VIII recombinant produit sans addition de protéines animales ou humaines. Cette amélioration de production concerne des risques potentiels et entre dans le cadre d'une mesure de précaution et non de la réduction d'un risque mesuré. Par rapport aux autres facteurs VIII recombinants, ADVATE ne démontre pas de bénéfice clinique pour les patients.

Dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A, les spécialités ADVATE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres facteurs VIII recombinants.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'hémophilie A est une maladie de transmission héréditaire selon un mode récessif lié au sexe, due à un déficit en facteur VIII.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les hémorragies survenant au niveau des articulations et des muscles. Leur gravité et leur fréquence dépendent de l'importance du déficit.

Une prise en charge globale du patient hémophile est nécessaire. Le traitement substitutif fait appel aux facteurs VIII d'origine plasmatique ou recombinant.

4.4. Population cible

En France, l'incidence de l'hémophilie est de 1/10 000 naissances ou 1/5 000 naissances de garçons (Orphanet).

La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ 5000 patients parmi lesquels près de 80% présentent une hémophilie A, soit environ 4 000 patients (Pernod, 2002)

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 janvier 2006

ADVATE 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon(s) en verre de 1 500 UI - 1 flacon(s) en verre de 5 ml avec matériel(s) de perfusion(s) avec 1 seringue(s) avec 2 tampon(s) alcoolisé(s) avec 2 pansement(s) : 564 938-9

ADVATE 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon(s) en verre de 1 000 UI - 1 flacon(s) en verre de 5 ml avec matériel(s) de perfusion(s) avec 1 seringue(s) avec 2 tampon(s) alcoolisé(s) avec 2 pansement(s) : 564 937-2

ADVATE 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon(s) en verre de 500 UI - 1 flacon(s) en verre de 5 ml avec matériel(s) de perfusion(s) avec 1 seringue(s) avec 2 tampon(s) alcoolisé(s) avec 2 pansement(s) : 564 936-6

ADVATE 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon(s) en verre de 250 UI - 1 flacon(s) en verre de 5 ml avec matériel(s) de perfusion(s) avec 1 seringue(s) avec 2 tampon(s) alcoolisé(s) avec 2 pansement(s) : 564 934-3

Laboratoire BAXTER

Facteur VIII recombinant (octocog alfa)

Liste I. Médicament à prescription restreinte : soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé. ADVATE figure sur la liste visée à l'article L. 5126-4 du code de la Santé publique et peut ainsi être rétrocédé au public par les pharmacies à usage intérieure des établissements de santé et pris en charge par l'assurance maladie.

Date de l'AMM initiale (procédure européenne centralisée) : 3 mars 2004.

Date du rectificatif d'AMM pour l'extension d'indication chez les enfants de moins de 6 ans : 21 décembre 2004.

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription : inscription aux Collectivités dans le cadre d'une utilisation d'ADVATE chez l'enfant de moins de 6 ans.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Facteur VIII recombinant (octocog alfa)

1.2. Originalité

Facteur VIII recombinant produit sans addition de protéines animales ni humaines.

1.3. Indications

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

ADVATE ne contient pas de facteur Willebrand en quantité pharmacologiquement active, par conséquent il n'est pas indiqué dans la maladie de Willebrand.

1.4. Posologie

La dose et la durée du traitement dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance de l'épisode hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

La dose de facteur VIII administrée est exprimée en Unités Internationales (UI), ramenées au standard de l'OMS pour les concentrés de facteur VIII. L'activité coagulante en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en UI (par rapport au Standard international du facteur VIII plasmatique).

Une UI d'activité coagulante du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans un ml de plasma humain normal. Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dl.

La posologie est déterminée à l'aide de la formule suivante : nombre d'unités (UI) nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) x 0,5. Cf. le tableau du RCP qui peut servir de guide pour les posologies lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgie :

Pour le traitement prophylactique au long cours des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, les posologies habituelles sont de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel à des intervalles de 2 à 3 jours.

Chez les patients de moins de 6 ans, les doses recommandées sont de 20 à 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel 3 à 4 fois par semaine.

Patients avec inhibiteur : l'apparition d'inhibiteur anti-facteur VIII doit être surveillée chez les patients, si le taux d'activité coagulante plasmatique du facteur VIII souhaité n'est pas atteint ou si les épisodes hémorragiques ne sont pas contrôlés après administration d'une dose appropriée. Chez les patients présentant des titres élevés d'inhibiteur, il se peut que le traitement par facteur VIII ne soit pas efficace et qu'il faille envisager d'autres alternatives thérapeutiques. La prise en charge de tels patients doit être effectuée par des médecins spécialisés dans le traitement de l'hémophilie.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont les spécialités à base de facteurs VIII de coagulation sanguine humain (indiqués chez l'enfant de moins de 6 ans) :

-> d'origine recombinante :

- HELIXATE NEXGEN
- KOGENATE BAYER
- RECOMBINATE
- REFACTO

-> d'origine plasmatique :

- FACTANE
- MONOCLATE P

Note. HEMOFIL M n'est plus commercialisé.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES (dans l'extension d'indication)

L'extension d'indication d'ADVATE dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les enfants de moins de 6 ans ayant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) repose sur les résultats d'une étude clinique (étude 060101).

On ne dispose d'aucune étude ayant comparé entre eux et en termes d'efficacité ou de sécurité d'emploi (notamment immunogénicité) les différents médicaments à base de facteurs VIII (chez l'adulte et chez l'enfant).

3.1. Efficacité

L'étude 060101 est une étude non comparative et multicentrique.

Il s'agit d'une phase II/III réalisée chez des enfants ayant un déficit congénital sévère ou modérément sévère (facteur VIII \leq 2% à l'inclusion) et avec pour objectif :

- d'une part d'obtenir des données de pharmacocinétique et d'évaluer la sécurité d'emploi à court terme d'une dose unique de 50 +/- 5 UI/kg d'ADVATE administrée en perfusion intraveineuse (résultats non commentés dans cet avis) ;
- d'autre part d'évaluer l'immunogénicité, l'efficacité hémostatique et la tolérance d'ADVATE dans le cadre d'une utilisation en prévention ou d'un traitement à la demande. Les enfants devaient avoir été préalablement traités (« PTPs¹ ») pendant au moins 50 jours par un facteur VIII. La posologie d'ADVATE a été variable et déterminée par l'investigateur. Le protocole prévoyait que les enfants poursuivent le traitement durant au moins 50 jours ou soient traités pendant au moins 6 mois. Sont présentés ici des résultats intermédiaires. La période de participation des patients à ce stade de l'évaluation varie entre 2 et 18 mois.

54 enfants ont été inclus dans l'étude (1 fille et 53 garçons). Les enfants ayant une hypersensibilité connue à RECOMBINATE ou une quantité d'inhibiteur anti-facteur VIII détectable n'ont pas été inclus dans l'étude.

Résultats

L'âge des enfants était compris entre 1 et 5 ans, l'âge moyen étant de 3,1 ± 1,45 ans. La répartition des enfants en fonction de l'âge a été la suivante :

- 24 enfants (44,4%) étaient âgés de moins de 3 ans,
- 6 enfants étaient âgés de 3 ans,
- 12 enfants (22,2%) étaient âgés de 4 ans,
- 12 enfants (22,2%) étaient âgés de 5 ans.

L'étude de pharmacocinétique réalisée en application des « guidelines européens » (chez 53 enfants) a permis de déterminer les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant de moins de 6 ans. On ne dispose pas d'étude de pharmacocinétique réalisée en pédiatrie pour les autres facteurs VIII recombinants.

Les résultats confirment ceux observés dans la pratique quotidienne : récupération et demi-vie inférieures à celles de l'adulte, dispersion des valeurs d'un patient à l'autre.

¹ PTPs : Previously treated paediatric patients.

Analyse d'efficacité (résultats intermédiaires)

Elle ne porte que sur les 40 patients (sur les 53 patients inclus) ayant effectué au moins une des visites de contrôles. Parmi ces 40 patients, 30 ont eu des épisodes hémorragiques.

Le schéma thérapeutique des 30 enfants ayant présenté des épisodes hémorragiques était le suivant :

- 7 patients étaient traités par un traitement prophylactique standard seulement,
- 13 patients étaient traités par un traitement prophylactique modifié seulement,
- 2 patients ont un traitement à la demande,
- 6 patients étaient traités par un traitement prophylactique standard puis un traitement modifié,
- 1 patient était traité par un traitement prophylactique modifié puis un traitement standard,
- 1 patient était traité à la demande puis un traitement prophylactique modifié.

Le schéma thérapeutique des 10 enfants ne présentant pas d'épisode hémorragique était le suivant :

- 4 patients étaient traités par un traitement prophylactique standard seulement,
- 5 patients traités par un traitement prophylactique modifié seulement,
- 1 patient a reçu un traitement à la demande.

Traitement de l'épisode hémorragique

Sur les 234 épisodes hémorragiques, 210 épisodes (concernant 28 patients) ont été traités par ADVATE. Les 24 autres (concernant 2 patients) n'ont pas nécessité de traitement par ADVATE.

Pour les 210 épisodes traités, la dose moyenne d'ADVATE administrée par épisode a été de 43,9 UI/kg.

194 épisodes parmi les 210, ont été résolus avec 1 ou 2 injections. Les autres ont été résolus après 3 ou 4 injections.

Qualité de la réponse hémostatique :

La qualité de la réponse hémostatique a été jugée comme excellente/bonne pour 194 (92,4%) des épisodes hémorragiques traités.

Aucun échec au traitement n'a été mis en évidence.

Nombre médian de nouveaux épisodes hémorragiques par patient et par an

Le nombre médian d'épisodes hémorragiques par an pour chaque type de traitement a été le suivant :

- 2,85 épisodes hémorragiques par an pour un traitement prophylactique standard (n = 18)
- 2,31 épisodes hémorragiques par an pour un traitement prophylactique modifié (n = 25)
- 20,07 épisodes hémorragiques par an pour un traitement à la demande (n = 4)

Les patients traités par un traitement prophylactique standard ou un traitement prophylactique modifié ont présenté un nombre d'événements hémorragiques inférieur à celui des patients traités à la demande.

Interventions chirurgicales

Au cours de l'étude, 3 patients ont dû subir une intervention chirurgicale², dont 2 ont été considérées comme mineures.

La qualité de la réponse hémostatique pendant et après une intervention chirurgicale a été mesurée par une échelle à 4 niveaux (excellent, bon, acceptable ou pas de réponse),

Les évaluations per-opératoires ont été rapportées comme bonnes/excellentes chez les 3 patients opérés.

La qualité de la réponse hémostatique en postopératoire a été jugée comme bonne/excellente pour 2 des patients opérés, cette évaluation n'a pas été effectuée pour le 3ème patient.

Aucun épisode hémorragique n'a été rapporté en postopératoire.

² retrait d'un port-a-cath, retrait d'un port implantable et circoncision, et excision d'un kyste oculaire.

En conclusion, 234 épisodes hémorragiques sont survenus chez 30 des 40 enfants ayant fait l'objet de l'analyse intermédiaire. 210 épisodes hémorragiques (28 patients) ont nécessité un traitement par ADVATE.

La qualité de la réponse hémostatique a été considérée comme excellente ou bonne pour 92,4% des épisodes hémorragiques (épisodes résolus avec 1 à 2 injections).

On peut noter que la proportion de patients en prophylaxie (92,5%) a été supérieure à celle observée dans la population française (environ 60% dans le réseau France Coag³).

Les données cliniques lors d'une intervention chirurgicale sont limitées.

3.2. Effets indésirables

L'analyse des données de pharmacovigilance recueillies à l'échelon mondial pendant les 15 premiers mois de commercialisation d'ADVATE a permis d'estimer le taux d'incidence de développement d'un inhibiteur à 0.038 par million d'unités distribuées (données présentées par la laboratoire). Ces cas sont survenus essentiellement chez des patients n'ayant jamais été traités « PUPs »⁴. Les données cliniques lors d'une intervention chirurgicale sont limitées.

La tolérance d'ADVATE a été évaluée dans l'étude chez 53 enfants de moins de 6 ans ayant reçu au moins une perfusion d'ADVATE. La dose cumulative par enfant a été de 2 570,9 UI/kg. 3 698 perfusions ont été effectuées. Aucun effet indésirable n'a été attribué à ADVATE dans le cadre de l'étude pédiatrique.

Chez 40 patients pédiatriques (âgés de moins de 6 ans) ayant fait l'objet d'un diagnostic d'hémophilie A sévère à modérément sévère (facteur VIII \leq 2%) et précédemment exposés à des concentrés de facteur VIII depuis plus de 50 jours, aucune incidence d'inhibiteur n'a été détectée. Ces résultats ont été observés après 26 jours d'exposition.

Compte tenu de la faible taille de l'effectif de cette étude, il n'est pas possible d'apprécier le risque d'apparition d'anticorps anti-facteur VIII. Une revue récente sur ce sujet a conclu d'une part qu'il n'était pas possible actuellement de différencier les différents facteurs VIII recombinants entre eux, et d'autre part que ce risque n'était pas différent de celui observé avec les produits d'origine plasmatisque⁵.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'ADVATE dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez des enfants âgés de moins de 6 ans ayant une hémophilie A ont été évaluées au vu des résultats intermédiaires d'une étude clinique non comparative (40 enfants traités et évalués, dont 28 traités pour des épisodes hémorragiques). Selon ces données, ADVATE a permis de résoudre près de 94% des saignements en 1 ou 2 injections et a permis de réduire de 8 à 10 fois ce risque en prophylaxie. Ces résultats sont superposables à ceux obtenus avec les autres facteurs VIII recombinants. De même, le risque de survenue d'inhibiteurs ne semble pas différent de celui des autres médicaments à base de facteur VIII.

³ France COAG : dispositif national de suivi des hémophiles.

⁴ PUPs : Previouly untreated patients.

⁵ Review of recombinant Factor VIII (FVIII) products and inhibitor development. Advate, Kogenate Bayer/Helixate NexGen, Kogenate/Helixate, Recombinate, ReFacto. European Medicines Agency. Post-Authorization Evaluation of Medicines for Human Use. London, 18 October 2005.

Dans l'extension d'indication chez l'enfant de moins de 6 ans :

4.1. Service médical rendu

L'hémophilie A est responsable d'hémorragies sévères pouvant entraîner des manifestations cliniques invalidantes.

ADVATE entre dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif.

ADVATE est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses : les autres médicaments à base de facteurs VIII.

Intérêt en termes de santé publique :

Malgré la gravité des épisodes hémorragiques chez les patients de moins de 6 ans atteints d'hémophilie A, le fardeau induit par ces situations cliniques, rares à l'échelle populationnelle, est faible.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de la spécialité ADVATE sur la morbi-mortalité par rapport aux autres médicaments à base de facteur VIII recombinants.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ADVATE.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'ADVATE chez l'enfant de moins de 6 ans est important.

Le service médical rendu par les spécialités ADVATE est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ADVATE peut être utilisé désormais chez les enfants de moins de 6 ans ayant une hémophilie A, comme les autres médicaments à base de facteurs VIII recombinants.

Les spécialités ADVATE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) chez l'enfant de moins de 6 ans par rapport aux autres médicaments à base de facteurs VIII recombinants.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Une prise en charge globale du patient hémophile A est nécessaire.

Le traitement substitutif fait appel aux facteurs VIII d'origine plasmatisque ou recombinant.

Le risque viral étant théoriquement⁶ réduit avec ADVATE, sa prescription chez de très jeunes patients pourrait être privilégiée en prophylaxie. Cependant, les données cliniques disponibles n'ont pas étayé cette hypothèse à ce jour. De plus, il n'est pas établi que son utilisation représente un avantage en termes de réduction du risque d'apparition d'inhibiteurs par rapport aux autres médicaments à base de facteurs VIII.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, les spécialités ADVATE représentent donc une alternative à la prescription des autres facteurs VIII recombinants.

4.4. Population cible

La population cible d'ADVATE est définie par les enfants de moins de 6 ans ayant une hémophilie A (formes essentiellement modérées ou sévères) et nécessitant un traitement par un facteur VIII (en excluant les enfants présentant des taux d'inhibiteurs élevés).

L'hémophilie est une maladie rare⁷. On ne dispose pas de donnée permettant de connaître le nombre de patients de moins de 6 ans ayant un déficit congénital en facteur VIII et susceptibles de recevoir ADVATE pour traiter ou prévenir des épisodes hémorragiques (en excluant les enfants présentant des taux d'inhibiteurs élevés).

Selon les estimations du laboratoire et l'avis des experts, la population cible serait de l'ordre de 250 à 300 patients hémophiles sévères âgés de moins de 6 ans (formes modérées ou sévères).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication chez les enfants de moins de 6 ans.

⁶ Rappel de l'A.S.M.R attribuée à ADVATE lors de la demande d'inscription aux Collectivités : « les spécialités ADVATE sont un facteur VIII recombinant produit sans addition de protéines animales ou humaines. Cette amélioration de production concerne des risques potentiels et entre dans le cadre d'une mesure de précaution et non de la réduction d'un risque mesuré. Par rapport aux autres facteurs VIII recombinants, ADVATE ne démontre pas de bénéfice clinique pour les patients. Dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A, les spécialités ADVATE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres facteurs VIII recombinants » (Avis de la Commission de transparence du 16 juin 2004).

⁷ En France, l'incidence de l'hémophilie est de 1/10 000 naissances ou 1/5 000 naissances de garçons (Orphanet). L'incidence de l'hémophilie A sévère est de 1/16000 naissances de garçons . La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ 5 000 patients parmi lesquels près de 80% présentent une hémophilie A, soit environ 4 000 patients (Pernod, 2002).



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 juillet 2008

ADVATE 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 1, code CIP : 573 109-1

ADVATE 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 1, code CIP : 573 111-6

Laboratoires BAXTER

Facteur VIII recombinant (octocog alfa)
Code ATC : B02BD02

Liste I

Médicament à prescription restreinte : soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé (article R.5121-80 du code de la Santé Publique).

Date de l'AMM centralisée : 22/05/2008

Motif de la demande : Inscription collectivités en complément d'ADVATE 250, 500, 1000 et 1500 UI.

Indications Thérapeutiques :

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

ADVATE ne contient pas de facteur Willebrand en quantité pharmacologiquement active, par conséquent il n'est pas indiqué dans la maladie de Willebrand.

Posologie : cf. R.C.P.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS18 juillet 2012

ADVATE 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
1 flacon en verre de 1 500 UI - 1 flacon en verre avec nécessaire de 2 ml
CIP : 34009 582 592 3 4

ADVATE 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
1 flacon en verre de 1 000 UI - 1 flacon en verre avec nécessaire de 2 ml
CIP : 34009 582 591 7 3

ADVATE 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
1 flacon en verre de 500 UI - 1 flacon en verre avec nécessaire de 2 ml
CIP: 34009 582 590 0 5

ADVATE 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
1 flacon en verre de 250 UI - 1 flacon en verre avec nécessaire de 2 ml
CIP : 34009 582 589 2 3

Laboratoire BAXTER

octocog alfa

Code ATC : B02BD02 (facteur VIII de coagulation recombinant)

Liste I - Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de six mois. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

Date de l'AMM (procédure européenne centralisée) : 16/04/2012

Motif de la demande : inscription collectivités en complément des présentations déjà agréées de ces spécialités avec le flacon de reconstitution de 5 mL.

Indication thérapeutique :

« 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. »

Posologie : Cf. RCP.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 février 2015

ADVATE 250 UI - solvant : 2 ml (125 UI/ml)

Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution
(CIP : 34009 587 202 9 1)

ADVATE 500 UI - solvant : 2 ml (250 UI/ml)

Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution
(CIP : 34009 587 204 1 3)

ADVATE 1000 UI - solvant : 2 ml (500 UI/ml)

Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution
(CIP : 34009 587 206 4 2)

ADVATE 1500 UI - solvant : 2 ml (750 UI/ml)

Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution
(CIP : 34009 587 208 7 1)

ADVATE 2000 UI - solvant : 5 ml (400 UI/ml)

Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution
(CIP : 34009 587 209 3 2)

ADVATE 3000 UI - solvant : 5 ml (600 UI/ml)

Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution
(CIP : 34009 587 210 1 4)

Laboratoire BAXTER SAS

DCI	octocog alfa
Code ATC (2014)	B02BD02 (facteur VIII de coagulation humain recombinant)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	<input checked="" type="checkbox"/> Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ADVATE est indiqué dans tous les groupes d'âge. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 3 mars 2004. Date d'ajout des nouvelles présentations : 24 juillet 2014 (CHMP) et 08 octobre 2014 (ANSM)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

02 CONTEXTE

Il s'agit de la mise à disposition de nouvelles présentations intégrant un nouveau dispositif de reconstitution (BAXJECT III)¹. Les flacons d'ADVATE et de solvant sont préassemblés en un seul dispositif qui limite les possibilités de contamination tactile et permet un processus de reconstitution plus simple et plus rapide pour l'utilisateur. Ces présentations viennent en complément de gamme des présentations déjà inscrites.

Depuis la dernière évaluation, des modifications communes à tous les facteurs VIII ont été réalisées sur certaines sections du RCP, notamment les paragraphes 4.4, 4.8 et 5.1, afin de clarifier l'information concernant l'hypersensibilité et le développement d'inhibiteur du facteur VIII. Des modifications des fréquences d'effets indésirables qui font suite aux résultats d'une analyse de sécurité à partir de 12 essais cliniques ont également été effectuées.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par ces nouvelles présentations de ADVATE 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 et aux posologies de l'AMM.

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres présentations déjà agréées.

¹ Pour plus d'informations sur le mode d'utilisation de ce nouveau dispositif, se reporter au RCP.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

Annexe : Suivi des modifications du RCP (ADVATE 250/500/1000/1500/2000/3000 UI poudre et solvant pour solution injectable)

Légende	<p>Texte barré : parties supprimées ou fortement remaniées Texte normal : parties conservées ou légèrement re-phrasée Texte surligné : déplacé</p>	<p>Texte normal : parties conservées ou légèrement re-phrasée Texte en bleu : Parties ajoutées ou réécrites Texte surligné : déplacé</p>
----------------	---	--

RUBRIQUE	RCP en vigueur lors de la dernière évaluation (Février 2012)	RCP actuel du 24 juillet 2014
4.1 Indication thérapeutique	<p>Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).</p> <p>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.</p>	<p>Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ADVATE est indiqué dans tous les groupes d'âge.</p>

<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p><u>Réactions d'hypersensibilité</u> Comme avec tout médicament injectable par voie intraveineuse contenant des protéines, des réactions allergiques de type hypersensibilité peuvent apparaître. Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, notamment l'anaphylaxie, ont été rapportées avec ADVATE et se sont manifestées sous forme de vertiges, parathésie, rash, bouffées congestives, gonflement au visage, urticaire et prurit. Le produit contient des traces de protéines de souris et de hamster. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité, y compris de l'urticaire, du prurit, de l'urticaire généralisé, angio œdème, hypotension (étourdissement ou syncope), choc et détresse respiratoire aiguë (oppression thoracique, respiration sifflante). En cas de survenue de ces symptômes, il faut conseiller aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du produit et de contacter leur médecin. En cas de choc anaphylactique, le traitement symptomatique relatif à l'état de choc devra être suivi.</p> <p>Pour les présentations avec flacon de solvant de 2 ml : en raison de la baisse de volume d'injection d'ADVATE reconstitué dans 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, le temps de réaction et d'interruption de l'injection en cas de réaction d'hypersensibilité est d'autant plus court. Il est donc conseillé de faire preuve de prudence lors de l'administration d'ADVATE reconstitué dans 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée, en particulier chez l'enfant.</p> <p><u>Apparition d'inhibiteurs</u> L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par ml de plasma par le test de Bethesda modifié. Le développement d'inhibiteurs se manifeste, chez les patients traités, par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de s'adresser à un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la durée de l'exposition au facteur VIII, le risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition, et à d'autres facteurs génétiques et environnementaux. Rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition. Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le changement d'un facteur VIII pour un autre, chez des patients préalablement traités ayant plus de 100 jours d'exposition et qui avaient un historique de développement d'inhibiteur. Les patients traités avec un facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés.</p> <p><u>Administration incorrecte d'ADVATE pour les présentations avec flacon de solvant de 2 ml</u></p>	<p><u>Hypersensibilité</u> Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, notamment l'anaphylaxie, ont été rapportées avec ADVATE. Le produit contient des traces de protéines de souris et de hamster. En cas de survenue de symptômes d'hypersensibilité, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du produit et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité, y compris de l'urticaire, de l'urticaire généralisé, de l'oppression thoracique, de la respiration sifflante, de l'hypotension et de l'anaphylaxie.</p> <p>En cas de choc, le traitement standard relatif à l'état de choc devra être instauré.</p> <p><u>Inhibiteurs</u> L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le développement d'inhibiteurs se manifeste, chez les patients traités, par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de s'adresser à un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la durée de l'exposition au facteur VIII, le risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition, et à d'autres facteurs génétiques et environnementaux. Rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.</p> <p>Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le changement d'un facteur VIII pour un autre, chez des patients préalablement traités ayant plus de 100 jours d'exposition et qui avaient des antécédents de développement d'inhibiteur. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur suite à un changement de produit.</p> <p>De manière générale, tous les patients traités avec un facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement de substitution en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.</p> <p><u>Complications liées au cathéter lors du traitement</u> Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.</p> <p><u>Considérations liées à l'excipient</u> Après reconstitution, ce médicament contient 0,45 mmol (10mg) de sodium par flacon.</p>
--	--	--

	<p>L'administration incorrecte (par voie intra-artérielle ou hors de la veine) d'ADVATE reconstitué avec 2 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée peut entraîner des réactions transitoires légères au niveau du site d'injection, telles que des bleus et un érythème.</p> <p><u>Complications liées au cathéter lors du traitement</u> Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.</p> <p><u>Considérations liées à l'excipient</u> Après reconstitution, ce médicament contient 0,45 mmol (10 mg) de sodium par flacon. A prendre en compte par les patients suivants un régime contrôlé en sodium.</p>	<p>A prendre en compte par les patients suivants un régime contrôlé en sodium.</p> <p>Il est fortement recommandé qu'à chaque administration d'ADVATE à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.</p> <p><u>Population pédiatrique :</u> La liste des avertissements et des précautions s'applique aussi bien aux adultes qu'aux enfants.</p>
--	--	--

<p>4.8.Effets indésirables</p>	<p><u>a. Résumé du profil d'innocuité</u> Durant les études cliniques avec ADVATE, un total de 56 effets indésirables a été rapporté chez 27 des 234 patients traités. Les effets indésirables qui ont été observés chez le plus grand nombre de patients étaient le développement des inhibiteurs du facteur VIII (5 patients), survenant tous chez des patients non préalablement traités chez lesquels le risque de formation d'inhibiteurs est élevé, maux de tête (5 patients), fièvre et vertiges (3 patients chacun). Sur les 56 effets indésirables, aucun n'a été observé chez des nouveau-nés, 16 ont été signalés chez 13 nourrissons parmi 32, 7 chez 4 enfants parmi 56, 8 chez 4 adolescents parmi 31 et 25 chez 14 adultes parmi 94.</p> <p><u>b. Tableau de résumé des effets indésirables</u> Le tableau 2 suivant présente la fréquence des effets indésirables issus des études cliniques et des signalements spontanés.</p> <p>La fréquence a été définie selon les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p>	<p><u>a. Résumé du profil d'innocuité</u> Les études cliniques avec ADVATE comprenaient 418 sujets ayant connu au moins une exposition à ADVATE ; un total de 93 effets indésirables a été rapporté. Les effets indésirables qui ont été observés le plus fréquemment étaient le développement d'anticorps neutralisants du facteur VIII (inhibiteurs), des maux de tête et de la fièvre.</p> <p>Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure : angioedème, brûlure et piqûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).</p> <p>L'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de souris et/ou de hamster peut être observée en rapport avec des réactions d'hypersensibilité.</p> <p>Les patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII. L'apparition d'inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.</p> <p><u>b. Tableau de résumé des effets indésirables</u> Le tableau 2 suivant présente la fréquence des effets indésirables issus des études cliniques et des signalements spontanés. Ce tableau est présenté conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA. (CSO et terme préconisé).</p> <p>La fréquence a été définie selon les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p>
---------------------------------------	--	--

1 Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables issus des études cliniques et des signalements spontanés		
2 Norme MedDRA	4 Effets indésirables	5 Fréquence des effets indésirables ^a
3 Classes de systèmes d'organes		
Infections et infestations	Grippe	Peu fréquent
	Laryngite	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Fréquent
	Lymphangite	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée
	Hypersensibilité ^c	Fréquence indéterminée
Affection du système nerveux	Maux de tête	Fréquent
	Vertiges	Peu fréquent

		Troubles de la mémoire	Peu fréquent
		Syncope	Peu fréquent
		Tremblements	Peu fréquent
		6 Migraine	Peu fréquent
		7 Dysgeusie	Peu fréquent
8 Affections oculaires		9 Inflammation oculaire	Peu fréquent
10 Affections cardiaques		11 Palpitations	Peu fréquent
12 Affections vasculaires		13 Hématomes	Peu fréquent
		14 Bouffées de chaleur	Peu fréquent
		15 Pâleur	Peu fréquent
16 Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		17 Dyspnées	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales		Diarrhées	Peu fréquent
		Douleur abdominale haute	Peu fréquent
		Nausées	Peu fréquent
		Vomissements	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	Peu fréquent
		Rash	Peu fréquent
		Hyperhidrose	Peu fréquent
		Erythème fessier Urticaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie	Fréquent
		Œdème périphérique	Peu fréquent
		Douleur thoracique	Peu fréquent
		Inconfort thoracique	Peu fréquent
		Frissons	Peu fréquent
		Etat anormal	Peu fréquent
		Hématome au site de ponction vasculaire	Peu fréquent
		Fatigue	Fréquence indéterminée
		Réaction au site d'injection	Fréquence indéterminée
		Malaise	Fréquence indéterminée
Investigations		Augmentation du nombre de monocytes	Peu fréquent
		Diminution du facteur VIII de coagulation ^b	Peu fréquent
		Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent
		Test biologique anormal	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Complication post-procédure	Peu fréquent
		Hémorragie post-procédure	Peu fréquent
		Réaction sur le site de l'intervention	Peu fréquent

<p>a) Calculé sur la base du total de patients individuels (234).</p> <p>b) La diminution inattendue de l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII est survenue chez un patient sous perfusion continue d'ADVATE après une chirurgie (jours post-opératoires 10-14). L'hémostase a été maintenue à tout moment pendant cette période. L'activité du facteur VIII et la clairance sont revenues à la normale à J15. Les recherches d'inhibiteur de facteur VIII réalisées à l'arrêt de la perfusion continue et à la fin de l'étude se sont révélées négatives.</p> <p>c) Effet indésirables expliqué à la section c.</p> <p><u>c. Description de certains effets indésirables</u> <u>Développement d'inhibiteur</u> L'immunogénicité d'ADVATE a été évaluée chez des patients préalablement traités. Au cours des essais cliniques avec ADVATE, sur 145 patients pédiatriques et adultes ayant fait l'objet d'un diagnostic d'hémophilie A sévère à modérément sévère (FVIII \leq 2 %) et précédemment exposés à des concentrés de facteur VIII pendant au moins 150 jours, un patient a développé un inhibiteur de faible titre (2,4 UB selon le test Bethesda modifié) après 26 jours d'exposition. Les tests de suivi de la formation d'inhibiteurs, effectués sur ce patient après sa sortie de l'étude, étaient négatifs. De même, chez 53 patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans, atteints d'hémophilie A sévère à modérément sévère (FVIII \leq 2 %) et précédemment exposés à des concentrés de facteur VIII pendant au moins 50 jours, aucun inhibiteur de FVIII n'a été détecté.</p> <p>Chez les patients non préalablement traités dans une étude clinique en cours, 5 (20 %) des 25 patients qui ont reçu ADVATE ont développé des inhibiteurs du facteur VIII. Parmi eux, 4 présentaient un titre élevé (\geq 5 UB) et 1 un faible titre ($<$ 5 UB). La fréquence des inhibiteurs FVIII détectés jusqu'à présent se situe dans la plage attendue et antérieurement observée.</p> <p><u>Effets indésirables spécifiques aux résidus du processus de fabrication</u> La réponse immunitaire des patients à des traces de protéines contaminantes a été analysée en examinant les titres en anticorps dirigés contre ces protéines, les paramètres biologiques et les effets indésirables rapportés. Sur les 182 patients traités, pour lesquels le taux d'anticorps dirigés contre les protéines de cellules d'ovaire de hamster Chinois (CHO) a été évalué, 3 cas d'augmentation statistiquement significative du titre par analyse de régression linéaire et 4 cas de pics prolongés ou provisoires ont été observés. Un patient, a présenté à la fois une hausse statistiquement significative des anticorps dirigés contre les protéines de cellules CHO et un pic prolongé mais ce sujet n'a développé aucun autre signe ou symptôme de réponse allergique ou d'hypersensibilité. Sur les 182 patients traités, pour lesquels les anticorps dirigés contre les IgG d'origine murine ont été évalués, 10 cas d'augmentation statistiquement significative des anticorps dirigés contre les antigènes murins par analyse de régression linéaire et 2</p>	<p>a) Calculé sur la base du total de patients ayant reçu ADVATE (418).</p> <p>b) La diminution inattendue de l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII est survenue chez un patient sous perfusion continue d'ADVATE après une chirurgie (jours post-opératoires 10-14). L'hémostase a été maintenue à tout moment pendant cette période. L'activité du facteur VIII et la clairance sont revenues à la normale à J15. Les recherches d'inhibiteur de facteur VIII réalisées à l'arrêt de la perfusion continue et à la fin de l'étude se sont révélées négatives.</p> <p>c) Effet indésirable expliqué dans la section ci-dessous.</p> <p><u>Description de certains effets indésirables</u> <u>Développement d'inhibiteur</u> Le développement d'inhibiteurs a été rapporté chez des patients préalablement traités (PTPs) et chez des patients non préalablement traités (PUPs). Pour obtenir plus de détails, se référer aux rubriques 5.1 (Propriétés pharmacologiques) et 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).</p> <p><u>Effets indésirables spécifiques aux résidus du processus de fabrication</u> Sur les 229 patients traités, pour lesquels le taux d'anticorps dirigés contre les protéines de cellules d'ovaire de hamster Chinois (CHO) a été évalué, ont été observés 3 cas d'augmentation statistiquement significative du titre, 4 cas de pics prolongés ou provisoires et un patient qui a présenté les deux à la fois mais sans aucun symptôme clinique. Sur les 229 patients traités, pour lesquels les anticorps dirigés contre les IgG d'origine murine ont été évalués, ont été observés 10 cas d'augmentation statistiquement significative des anticorps dirigés contre les antigènes murins, 2 cas de pics prolongés ou provisoires et un patient qui a présenté les deux à la fois. Chez quatre de ces patients, des cas isolés d'urticaire, de prurit, de rash et de numérations éosinophiles légèrement élevées ont été constatés au cours des expositions répétées au produit pendant l'étude.</p> <p><u>Hypersensibilité</u> Les réactions de type allergique englobent l'anaphylaxie et se sont manifestées sous forme de vertiges, paresthésie, rash, bouffées congestives, gonflement facial, urticaire et prurit.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> Outre le développement d'inhibiteurs chez des patients pédiatriques non préalablement traités (PUPs), et les complications liées au cathéter, aucune différence d'effets indésirables liée à l'âge n'a été constatée dans les études cliniques.</p>
---	--

~~cas de pics prolongés ou provisoires ont été observés. Un patient a présenté à la fois une hausse statistiquement significative et un pic prolongé des anticorps dirigés contre les antigènes murins. Chez quatre de ces patients, des cas isolés d'urticaire, de prurit, de rash et de numérations éosinophiles légèrement élevées ont été constatés au cours des expositions nombreuses et répétées au produit pendant l'étude.~~

Hypersensibilité

Les réactions de type allergique englobent l'anaphylaxie et se sont manifestées sous forme de vertiges, paresthésie, rash, bouffées congestives, gonflement facial, urticaire et prurit.

d) Population pédiatrique

Outre le développement d'inhibiteurs chez des patients pédiatriques non préalablement traités (PUPs), et les complications liées au cathéter, aucune différence d'effets indésirables liée à l'âge n'a été constatée dans les études cliniques.

<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique ; facteur VIII de coagulation sanguin. Code ATC : B02BD02.</p> <p>Le complexe facteur VIII/facteur von Willebrand se compose de deux molécules (facteur VIII et facteur von Willebrand) aux fonctions physiologiques différentes. ADVATE contient du facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa), une glycoprotéine biologiquement équivalente à la glycoprotéine du facteur VIII présente dans le plasma humain.</p> <p>L'octocog alfa est une glycoprotéine constituée de 2332 acides aminés avec un poids moléculaire approximatif de 280 kD. Lorsqu'il est perfusé à un patient hémophile, l'octocog alfa se lie dans la circulation sanguine au facteur vonWillebrand endogène. Le facteur VIII activé agit comme Cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du Facteur X en Facteur X activé. Le Facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit ensuite le fibrinogène en fibrine, ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie de la coagulation sanguine, héréditaire liée au sexe, due à la diminution de l'activité du facteur VIII provoquant des accidents hémorragiques au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, spontanés ou provoqués par des traumatismes accidentels ou chirurgicaux. Le taux plasmatique en facteur VIII est augmenté grâce au traitement substitutif, ce qui permet de corriger temporairement le déficit en facteur VIII et les tendances hémorragiques.</p> <p>Des données ont été collectées chez des patients avec des inhibiteurs traités par induction de tolérance immune (ITI). Dans le cadre d'une sous-étude de l'étude PUP (étude 060103), des traitements par ITI ont été documentés chez 11 PUPs. Une analyse rétrospective a été menée chez 30 patients sous ITI (étude 060703) et la compilation des données du Registre est en cours.</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique ; facteur VIII de coagulation sanguin. Code ATC : B02BD02.</p> <p>Le complexe facteur VIII/facteur von Willebrand se compose de deux molécules (facteur VIII et facteur von Willebrand) aux fonctions physiologiques différentes. ADVATE contient du facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa), une glycoprotéine biologiquement équivalente à la glycoprotéine du facteur VIII présente dans le plasma humain.</p> <p>L'octocog alfa est une glycoprotéine constituée de 2332 acides aminés avec un poids moléculaire approximatif de 280 kD. Lorsqu'il est perfusé à un patient hémophile, l'octocog alfa se lie dans la circulation sanguine au facteur vonWillebrand endogène. Le facteur VIII activé agit comme Cofacteur du Facteur IX activé, accélérant la conversion du Facteur X en Facteur X activé. Le Facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit ensuite le fibrinogène en fibrine, ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie de la coagulation sanguine, héréditaire liée au sexe, due à la diminution de l'activité du facteur VIII provoquant des accidents hémorragiques au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, spontanés ou provoqués par des traumatismes accidentels ou chirurgicaux. Le taux plasmatique en facteur VIII est augmenté grâce au traitement substitutif, ce qui permet de corriger temporairement le déficit en facteur VIII et les tendances hémorragiques.</p> <p><u>Développement d'inhibiteurs</u> L'immunogénicité d'ADVATE a été évaluée chez des patients préalablement traités. Au cours d'essais cliniques réalisés avec ADVATE chez 233 patients pédiatriques et adultes [patients pédiatriques (de 0 à 16 ans) et patients adultes (de plus de 16 ans)] atteints d'hémophilie A sévère (facteur VIII < 1 %) et ayant été exposés à des concentrés de facteur VIII pendant une durée ≥ 150 jours pour les adultes et les enfants les plus âgés et ≥ 50 jours pour les enfants < 6 ans, un patient a développé un inhibiteur de faible titre (2,4 UB selon le test de Bethesda modifié) au bout de 26 jours d'exposition à ADVATE. Chez ce patient, les dosages de suivi des inhibiteurs, réalisés après sa sortie de l'étude, étaient négatifs. Sur l'ensemble des études réalisées, la durée médiane d'exposition à ADVATE était de 97,0 jours d'exposition par sujet (intervalle: 1 à 709) chez les patients préalablement traités. L'incidence globale d'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII (titre faible ou élevé) était de 0,4 % (1 sur 233).</p> <p>Dans l'étude 060103, terminée et non contrôlée, 16 des 45 (35,6 %) patients non préalablement traités, souffrant d'hémophilie A sévère (FVIII < 1 %) et ayant été exposés pendant au moins 25 jours au FVIII, ont développé des inhibiteurs du FVIII : 7 (15,6 %) sujets ont développé des inhibiteurs de titre élevé et 9 (20 %) sujets ont développé des inhibiteurs de faible titre, dont 1 a également été considéré comme un inhibiteur transitoire.</p> <p>Dans cette étude, les facteurs de risque liés à l'apparition d'inhibiteurs comprenaient le fait de ne pas être caucasien, les antécédents familiaux d'inhibiteurs et le traitement</p>
---	--	--

		<p>intensif à haute dose au cours des 20 premiers jours d'exposition. Aucun des 20 sujets qui ne présentaient pas ces facteurs de risque n'a développé d'inhibiteurs.</p> <p>Des données ont été collectées chez des patients avec inhibiteurs traités par induction de tolérance immune (ITI). Dans le cadre d'une sous-étude de l'étude PUP (étude 060103), des traitements par ITI ont été documentés chez 11 PUPs. Une analyse rétrospective a été menée chez 30 patients sous ITI (étude 060703) et la compilation des données du Registre est en cours.</p> <p>Lors de l'étude 060201, deux schémas de traitement prophylactique à long terme ont été comparés chez 53 PPT : un schéma posologique personnalisé adapté aux propriétés pharmacocinétiques (entre 20 et 80 UI de facteur VIII par kg de poids corporel à intervalles de 72 ± 6 heures, n=23) et un schéma posologique prophylactique standard (20 à 40 UI/kg toutes les 48 ± 6 heures, n=30). Le schéma posologique adapté aux propriétés pharmacocinétiques (selon une formule spécifique) était ciblé de manière à maintenir des taux minimum de facteur VIII ≥ 1 % pendant l'intervalle de 72 heures entre deux doses. Les résultats de cette étude démontrent que les deux schémas posologiques prophylactiques sont comparables en termes de réduction du taux d'hémorragie.</p> <p>L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ADVATE dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) dans l'« Induction de Tolérance Immune (ITI) chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) et ayant développé des inhibiteurs du facteur VIII » et « traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) » (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p>
--	--	--