

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 juillet 2018

### *Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII*

#### **FEIBA 50 U/mL, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 flacon de poudre de 500 U + 1 flacon de 10 ml de solvant, avec dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow (CIP : 34009 550 551 7 4)

#### **FEIBA 50 U/mL, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 flacon de poudre de 2 500 U + 1 flacon de 50 ml de solvant, avec dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow (CIP : 34009 550 551 8 1)

Laboratoire SHIRE France S.A.

Code ATC	<b>B02BD03 (facteurs de la coagulation)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<p>« Ce médicament est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ;</li> <li>• en cas d'échec par le facteur VIIa, dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophilie B), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX ;</li> <li>• en fonction de l'évaluation médicale, en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des hémorragies chez les patients présentant des épisodes hémorragiques très fréquents et hémophiles A « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ou hémophiles B « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX, après échec par le facteur VIIa.</li> <li>• dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII. »</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 29 mars 2000 Date AMM des nouvelles présentations : 9 mai 2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière
Conditions actuelles de prise en charge	Collectivités

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la mise à disposition de deux nouvelles présentations de FEIBA, en complément de celles déjà disponibles FEIBA 500 U/20mL et 1 000 U/20mL :

- FEIBA 500 U/10 mL : cette spécialité est plus concentrée que la présentation actuellement commercialisée FEIBA 500 U/20 mL, ce qui permettra de réduire le volume d'injection. Elle est destinée à remplacer la spécialité FEIBA 500 U/20 mL sur le marché ;
- FEIBA 2 500 U/50 mL : cette spécialité est adaptée à l'administration de fortes doses.

## 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 de ces nouvelles présentations de FEIBA 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) par rapport aux autres présentations déjà inscrites.**

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis  
10 janvier 2018

***facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant  
l'inhibiteur du facteur VIII***

**FEIBA 500 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 - 500 U de poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) munis de bouchons (chlorobutyle) avec une aiguille de perfusion, un dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow, une seringue à usage unique, un nécessaire d'injection (CIP : 34009 564 514 4 9)

B/1 - 500 U de poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) munis de bouchons (chlorobutyle) avec une aiguille de transfert, une aiguille-filtre, une aiguille d'aération, une aiguille de perfusion et une seringue à usage unique, un nécessaire d'injection (CIP : 34009 562 102 0 6)

**FEIBA 1 000 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 - 1000 U de poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) munis de bouchons (chlorobutyle) avec une aiguille de perfusion, un dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow, une seringue à usage unique, un nécessaire d'injection (CIP : 34009 564 515 0 0)

B/1 - 1000 U de poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) munis de bouchons (chlorobutyle) avec une aiguille de transfert, une aiguille-filtre, une aiguille d'aération, une aiguille de perfusion et une seringue à usage unique, un nécessaire d'injection (CIP : 34009 562 077 6 3)

Laboratoire SHIRE FRANCE

Code ATC	<b>B02BD03 (facteurs de la coagulation)</b>
Motif de l'examen	<b>Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 29 mars 2000 Rectificatif : 20 juillet 2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière
Conditions actuelles de prise en charge	Collectivités

## 02 CONTEXTE

Afin de mettre à jour le RCP de FEIBA en alignement avec le CCDS (*Company Core Data Sheet*), six demandes de variations de type II (majeures) ont été déposées par le laboratoire auprès de l'ANSM entre 2009 et 2014. Celles-ci ont abouti à un rectificatif d'AMM en date du 20 juillet 2016.

Ces modifications s'appuient sur des données cliniques issues de la littérature et sur les données de suivi post-commercialisation.

## 03 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Cette mise à jour du RCP concerne les rubriques :

- 4.1. Indications thérapeutiques
  - 4.2. Posologie et mode d'administration
  - 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
  - 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
  - 4.6. Grossesse et allaitement
  - 4.8. Effets indésirables
  - 4.9. Surdosage
  - 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation
- A noter qu'aucune nouvelle donnée clinique n'a été ajoutée à la rubrique 5.1.

Les principaux changements apportés sont les suivants :

▸ indications thérapeutiques

Le libellé de l'indication en prévention des hémorragies chez les patients hémophiles avec un fort titre d'anticorps inhibiteurs a été revu. Il est désormais précisé qu'en prophylaxie, FEIBA ne doit être utilisé que « *chez les patients présentant des épisodes hémorragiques très fréquents* ».

▸ posologie

La posologie est désormais détaillée pour chacune des différentes utilisations : traitement des épisodes hémorragiques, prévention des épisodes hémorragiques et couverture des situations chirurgicales.

La posologie maximale journalière a été diminuée à 200 U/kg (à moins que la gravité du saignement ne justifie l'utilisation de doses plus importantes) contre 240U/kg auparavant. Il est désormais mentionné dans la rubrique surdosage que certains des événements thromboemboliques ont été rapportés avec des doses supérieures à 200 U/kg de poids corporel.

Cette posologie correspond à celle utilisée dans les principales études publiées ayant évalué FEIBA et à celle déjà recommandée dans les RCP en Allemagne, au Royaume-Uni, en Suède, au Canada et aux États-Unis.

#### ▸ profil de tolérance

Les informations sur le profil de tolérance de FEIBA ont été renforcées, avec en particulier :

- l'information concernant le risque d'événement thromboembolique, déjà connu, fortement renforcée dans les différentes rubriques du RCP. Il est notamment mentionné de façon plus explicite désormais que l'utilisation concomitante de FEIBA et de facteur VIIa ou d'antifibrinolytiques expose au risque d'événements thromboemboliques (cf. interactions médicamenteuses).
- de nombreux effets indésirables ajoutés à la rubrique 4.8, avec notamment les effets indésirables gastro-intestinaux et les types d'événements thromboemboliques pouvant survenir.
- les réactions allergiques du type hypersensibilité qui font désormais l'objet de mises en gardes spéciales.

Les modifications détaillées sont présentées dans le tableau en annexe.

## **04** CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.**

## 05 ANNEXE

Rubrique	RCP en vigueur en date du 13/01/2010	RCP approuvé par l'ANSM le 20 Juillet 2016
<b>4.1. Indication thérapeutique</b>	<p>Ce médicament est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dans le traitement <del>et la prévention</del> des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ;</li> <li>• en cas d'échec par le Facteur VIIa, dans le traitement <del>et la prévention</del> des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophilie B), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX ;</li> <li>• dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII</li> </ul>	<p>Ce médicament est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ;</li> <li>• en cas d'échec par le facteur VIIa, dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophilie B), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX ;</li> <li>• en fonction de l'évaluation médicale, en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des hémorragies chez les patients présentant des épisodes hémorragiques très fréquents et hémophiles A « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ou hémophiles B « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX, après échec par le facteur VIIa.</li> <li>• dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII.</li> </ul>
<b>4.2. Posologie et mode d'administration</b>	<p><u>Posologie</u></p>	<p>Le traitement substitutif d'un hémophile avec inhibiteur doit être pris en charge et/ou surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de l'hémophilie.</p> <p><u>Posologie</u></p> <p>Une dose unique de 100 U/kg de poids corporel et une dose quotidienne de 200 U/kg de poids corporel ne devrait pas être dépassée à moins que la sévérité des saignements nécessite et justifie l'utilisation de doses plus élevées.</p> <p>Posologie chez l'enfant :</p> <p>L'expérience chez les enfants de moins de 6 ans est limitée. Le schéma posologique utilisé chez l'enfant pourrait être le même que</p>

Rubrique	RCP en vigueur en date du 13/01/2010	RCP approuvé par l'ANSM le 20 Juillet 2016
	<p>La posologie est indépendante du titre de l'anticorps du patient.</p> <p><del>Quels que soient le type et la sévérité de l'hémorragie, la posologie recommandée sera dans tous les cas de 80 U/kg 2 à 3 fois/jour sans dépasser 240 U/kg par 24 heures et 100 U/kg et par injection.</del></p> <p>Dans le cas des hémorragies graves :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>le traitement nécessite la surveillance clinique et biologique attentive du patient avec en particulier, pour les hémorragies non extériorisées, le contrôle régulier de la NFS ;</li> </ul> <p><del>Dans le cas d'interventions chirurgicales :</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>l'administration sera faite immédiatement avant l'intervention puis toutes les 8 heures jusqu'à la cicatrisation.</del></li> </ul>	<p>chez l'adulte.</p> <p><u>Traitement des épisodes hémorragiques</u></p> <p>La posologie est indépendante du titre de l'anticorps du patient.</p> <p>La posologie recommandée sera de 50 à 100 U/kg de poids corporel en fonction du type et de la sévérité des saignements sans dépasser 200 U/kg par jour. L'intervalle entre les injections sera de 12 heures à moins que la situation clinique ne requière des intervalles plus courts.</p> <p>La durée du traitement et la fréquence des injections doivent être guidées par le tableau clinique. Le traitement sera maintenu jusqu'à l'arrêt du saignement et/ou l'apparition de signes cliniques évidents d'amélioration tels qu'une réduction de la douleur, une diminution de l'œdème, ou une augmentation de la mobilité articulaire.</p> <p>Dans le cas des hémorragies graves :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>le traitement nécessite une surveillance clinique et biologique attentive du patient avec en particulier, pour les hémorragies non extériorisées, un contrôle régulier de la NFS.</li> </ul> <p><u>Prévention des épisodes hémorragiques</u></p> <p>La posologie recommandée est de 50 à 100 U/kg de poids corporel 3 fois par semaine en fonction du phénotype hémorragique et de la réponse individuelle du patient.</p> <p>La durée du traitement et la fréquence des injections doivent être adaptées au tableau clinique hémorragique.</p> <p>La dose par injection ne devra pas dépasser 100 U/kg de poids corporel.</p> <p>Les données disponibles suggèrent que la posologie de FEIBA pour la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez le patient hémophile A avec inhibiteur fort répondeur, en induction de tolérance immune est semblable à celle du patient hémophile A, avec inhibiteur, fort répondeur sans induction de tolérance immune.</p> <p><u>Couverture des situations chirurgicales</u></p> <p>La première administration sera faite juste avant l'intervention puis, en fonction du type de chirurgie ou du geste invasif, FEIBA pourra être</p>

Rubrique	RCP en vigueur en date du 13/01/2010	RCP approuvé par l'ANSM le 20 Juillet 2016
	<p>L'expérience avec FEIBA chez les patients présentant une hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII est limitée aux interventions chirurgicales mineures.</p> <p><u>Surveillance du traitement :</u></p> <p><del>Le plus souvent, les résultats des tests de coagulation ne sont pas corrélés avec les résultats cliniques, et par conséquent, ne peuvent être utilisés que de façon limitée pour la surveillance du traitement.</del></p> <p>Toutefois, le raccourcissement du temps de Quick est un indicateur de l'effet biologique sur la coagulation.</p> <p>Pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection ne doit pas être inférieur à 8 secondes.</p> <p><b><u>Mode d'administration</u></b></p> <p>Le produit doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution</p>	<p>administré toutes les 8 à 12 heures en fonction du type de chirurgie et de l'évolution clinique.</p> <p>La dose initiale recommandée est de 80 U/kg de poids corporel sans dépasser 100 U/kg de poids corporel par injection.</p> <p>Les doses suivantes seront adaptées à la situation chirurgicale et seront comprises entre 50 et 100 U/kg de poids corporel. La posologie journalière ne devra pas dépasser 200 U/kg de poids corporel.</p> <p>En cas de chirurgie majeure, les patients peuvent être traités pendant plusieurs semaines avec augmentation de l'intervalle entre les injections.</p> <p>L'expérience avec FEIBA chez les patients présentant une hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII est limitée aux interventions chirurgicales mineures.</p> <p><u>Surveillance du traitement :</u></p> <p>En raison de la complexité du mécanisme d'action, il n'existe pas de test biologique permettant d'évaluer directement l'activité de la substance active.</p> <p>Les résultats des tests de coagulation (temps de céphaline activée et temps de Quick) montrent généralement uniquement un léger raccourcissement et ne sont pas corrélés avec les résultats cliniques, et par conséquent, ne peuvent être utilisés que de façon limitée pour la surveillance du traitement.</p> <p>Toutefois, le raccourcissement du temps de Quick est un bon indicateur de l'effet biologique sur la coagulation.</p> <p>Pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection ne doit pas être inférieur à 8 secondes (voir rubrique 4.4).</p> <p>En cas de réponse inadéquate au traitement avec le produit, il est recommandé qu'une numération plaquettaire soit prélevée parce que l'on considère qu'un taux suffisant de plaquettes fonctionnellement intactes est nécessaire pour l'efficacité du produit.</p> <p><b><u>Mode d'administration</u></b></p> <p>Le produit doit être administré par voie intraveineuse après</p>



Rubrique	RCP en vigueur en date du 13/01/2010	RCP approuvé par l'ANSM le 20 Juillet 2016
	<p>avec le diluant fourni (selon les modalités décrites dans la rubrique 6.6). FEIBA doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse lente sans dépasser un débit de 2 U/kg/min.</p> <p>La solution reconstituée est claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.</p> <p>Des données recueillies chez 67 hémophiles congénitaux, dont 65 hémophiles A et 2 hémophiles B, pour 1143 épisodes hémorragiques ou évènements traités par FEIBA lors de 1079 séquences thérapeutiques, dont 720 (67 %) effectués à domicile, ont montré la possibilité d'utiliser FEIBA à domicile avec une efficacité et une tolérance comparables aux traitements effectués en milieu hospitalier. Le traitement à domicile permet de traiter précocement les épisodes hémorragiques et augmente donc les chances d'une résolution plus rapide et de séquelles moins importantes.</p> <p>La possibilité d'utiliser FEIBA à domicile peut être envisagée pour le traitement d'hémorragies mineures à modérées (hémarthroses, hématomes ou saignements cutanéomuqueux) ou les traitements préventifs, en accord avec le Centre de Traitement Régional de l'Hémophilie qui assure le suivi du patient et dans les conditions suivantes :</p> <p>Une formation à l'auto-traitement doit avoir été dispensée au patient par l'équipe soignante d'un Centre de Traitement Régional des Hémophiles ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient doit avoir été jugé apte par cette équipe à se traiter ou à se faire traiter à domicile ;</li> <li>• Le traitement à domicile doit être réalisé en étroite collaboration avec le Centre Spécialisé au sein duquel le patient est suivi ;</li> <li>• Au-delà de la 4<sup>e</sup> injection ou de 3 jours de traitement, le patient doit contacter le Centre Spécialisé qui le suit ;</li> <li>• Toutes les injections de FEIBA doivent être notées sur le carnet de l'hémophile et rapportées au médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie.</li> </ul>	<p>reconstitution avec le diluant fourni (selon les modalités décrites dans la rubrique 6.6). FEIBA doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse lente sans dépasser un débit de 2 U/kg/min.</p> <p>Chaque fois que FEIBA est administré à un patient, le nom et le numéro du lot du produit doivent être enregistrés afin de garantir la traçabilité entre le lot et le patient.</p> <p>La solution reconstituée est claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.</p> <p>Des données recueillies chez 67 hémophiles congénitaux, dont 65 hémophiles A et 2 hémophiles B, pour 1143 épisodes hémorragiques ou évènements traités par FEIBA lors de 1079 séquences thérapeutiques, dont 720 (67 %) effectués à domicile, ont montré la possibilité d'utiliser FEIBA à domicile avec une efficacité et une tolérance comparables aux traitements effectués en milieu hospitalier. Le traitement à domicile permet de traiter précocement les épisodes hémorragiques et augmente donc les chances d'une résolution plus rapide et de séquelles moins importantes.</p> <p>La possibilité d'utiliser FEIBA à domicile peut être envisagée pour le traitement d'hémorragies mineures à modérées (hémarthroses, hématomes ou saignements cutanéomuqueux) ou les traitements préventifs, en accord avec le Centre de Traitement de l'Hémophilie (CTH) qui assure le suivi du patient et dans les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une formation à l'auto-traitement doit avoir été dispensée au patient par l'équipe soignante d'un CTH ;</li> <li>• Le patient doit avoir été jugé apte par cette équipe à se traiter ou à se faire traiter à domicile ;</li> <li>• Le traitement à domicile doit être réalisé en étroite collaboration avec le CTH au sein duquel le patient est suivi ;</li> <li>• Au-delà de la 4<sup>e</sup> injection ou de 3 jours de traitement, le patient doit contacter le CTH qui le suit ;</li> <li>• Toutes les injections de FEIBA doivent être notées dans le carnet de l'hémophile et rapportées au médecin du CTH.</li> </ul>

Rubrique	RCP en vigueur en date du 13/01/2010	RCP approuvé par l'ANSM le 20 Juillet 2016
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Le traitement substitutif de l'hémophilie avec inhibiteur doit être pris en charge et/ou surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de l'hémophilie.</li> <li>● Ne pas dépasser la dose de 100 U de FEIBA par kg et par injection.</li> <li>● Dans le cas de traitements d'hémorragies mineures à modérées (hémarthroses, hématomes ou hémorragies cutanéomuqueuses) ou de traitements prophylactiques administrés à domicile en accord avec le Centre de Traitement Régional de l'Hémophilie qui assure le suivi du patient, les conditions suivantes doivent être appliquées : <ul style="list-style-type: none"> <li>● Une formation à l'auto-traitement doit avoir été dispensée au patient par l'équipe soignante d'un Centre de Traitement Régional des Hémophiles ;</li> <li>Le patient doit avoir été jugé apte par cette équipe à se traiter ou à se faire traiter à domicile ;</li> <li>Le traitement à domicile doit être réalisé en étroite collaboration avec le Centre Spécialisé au sein duquel le patient est suivi ;</li> <li>Au delà de la 4<sup>e</sup> injection ou de 3 jours de traitement, le patient doit contacter le Centre Spécialisé qui le suit ;</li> <li>Toutes les injections de FEIBA doivent être notées sur le carnet de l'hémophile et rapportées au médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophile.</li> </ul> </li> <li>● Le risque de survenue d'effets indésirables à type de CIVD ou de thrombose augmente pour des doses journalières supérieures à 240 U ou pour des doses de 100 U de FEIBA par kg de poids corporel et par injection et notamment répétées pendant plusieurs jours: les signes cliniques et biologiques d'une CIVD et les symptômes d'une ischémie coronarienne aiguë devront être attentivement recherchés immédiatement et à quelques jours du début du traitement.</li> <li>● En cas de modification de la pression artérielle, de pouls irrégulier, de dyspnée, de douleurs thoraciques ou de toux, interrompre immédiatement l'injection de FEIBA. Les réactions allergiques sévères de type anaphylactique imposent l'arrêt immédiat du traitement. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.</li> <li>● Le contrôle <i>in vitro</i> de l'efficacité de FEIBA donne un temps de Quick raccourci, toutefois, pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection de FEIBA ne doit pas être inférieur à 8 secondes.</li> </ul>	<p><b>Mises en garde</b></p> <p><u><i>Evènements thromboemboliques</i></u></p> <p>Les évènements thromboemboliques de type coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), thrombose veineuse, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral peuvent survenir au cours du traitement par FEIBA.</p> <p>Certains de ces évènements sont survenus avec des doses supérieures à 200 U/kg/jour ou chez des patients présentant des facteurs de risque thrombotique (notamment une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une athérosclérose à un stade avancé, une blessure par écrasement ou une septicémie). Une augmentation du risque de survenue d'évènement thromboembolique est possible chez les patients traités par un facteur VIIa en association. La présence éventuelle de tels facteurs doit toujours être recherchée chez les patients atteints d'hémophilie congénitale ou acquise.</p> <p>FEIBA doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque de CIVD, de thrombose artérielle ou veineuse (voir rubrique 4.3).</p> <p>Dès les premiers signes ou symptômes d'évènements thromboemboliques, l'injection doit immédiatement être arrêtée et un diagnostic et des mesures thérapeutiques appropriés doivent être instaurés.</p> <p>Ne pas dépasser la dose de 100 U de FEIBA par kg de poids corporel et par injection et 200 U par kg de poids corporel par jour à moins que la gravité du saignement ne justifie l'utilisation de doses plus importantes.</p> <p>Lorsqu'il est utilisé pour arrêter le saignement, le produit doit uniquement être administré aussi longtemps que nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique.</p> <p><u><i>Réactions allergiques du type hypersensibilité</i></u></p> <p>Comme pour tout médicament dérivé du plasma administré en IV, des réactions d'hypersensibilité de type allergiques peuvent survenir. Les patients doivent être informés des premiers signes de réactions d'hypersensibilité incluant des démangeaisons, une urticaire généralisée, un angio-œdème, des manifestations gastro-intestinales, des bronchospasmes, des râles, une chute de tension, un choc</p>

Rubrique	RCP en vigueur en date du 13/01/2010	RCP approuvé par l'ANSM le 20 Juillet 2016
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une thrombopénie peut être responsable d'une inefficacité du traitement par FEIBA. Un contrôle de la numération des plaquettes est souhaité avant et en cours de traitement.</li> <li>• Etant donné le risque de relance anamnestique de l'inhibiteur anti-facteur VIII (dans 10 à 30 % des cas) ou anti-facteur IX, le titre de l'inhibiteur doit être régulièrement surveillé.</li> <li>• <del>Le risque d'accidents thrombo-emboliques nécessite une surveillance biologique stricte à la recherche des premiers signes d'une éventuelle CIVD et la prévention des complications thrombo-emboliques selon les recommandations en usage devra être instaurée, en particulier chez</del></li> </ul>	<p>anaphylactique et un choc circulatoire. D'autres réactions ont également été rapportées telles que frissons, fièvre et hypertension. Si ces symptômes surviennent, les patients doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin immédiatement. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.</p> <p>Quand une réexposition au traitement par FEIBA est envisagée chez des patients ayant des antécédents suspectés ou connus d'hypersensibilité au produit ou à l'un de ses composants, le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué et doit prendre en compte les antécédents d'hypersensibilité (de type allergique ou non) connus ou suspectés des patients ainsi que la possibilité de traitement préventif associé ou de traitement alternatif avec un autre agent court-circuitant l'inhibiteur.</p> <p><u>Surveillance du traitement</u></p> <p>Ne pas dépasser la dose de 100 U de FEIBA par kg de poids corporel et par injection et 200 U par kg de poids corporel par jour.</p> <p>Les patients qui reçoivent une dose supérieure à 100 U/kg de poids corporel doivent être attentivement contrôlés en ce qui concerne le développement d'une CIVD et/ou l'apparition de symptômes d'ischémie coronarienne aiguë. Des doses élevées de FEIBA devraient être administrées seulement tant que cela est strictement nécessaire pour arrêter une hémorragie.</p> <p>Si des changements cliniques significatifs apparaissent concernant la tension, le pouls, une détresse respiratoire, une toux ou une douleur à la poitrine, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et des mesures diagnostiques et thérapeutiques doivent être initiées. Les marqueurs biologiques indicatifs d'une CIVD sont : la diminution du taux de fibrinogène, la diminution du nombre de plaquettes et/ou la présence de produits de dégradation de la fibrine/du fibrinogène (PDF).</p> <p>L'efficacité de FEIBA se traduit <i>in vitro</i> par un temps de Quick raccourci, toutefois, pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection de FEIBA ne doit pas être inférieur à 8 secondes.</p> <p>Une thrombopénie peut être responsable d'une inefficacité du traitement par FEIBA. Un contrôle de la numération des plaquettes est souhaité avant et en cours de traitement.</p>

Rubrique	RCP en vigueur en date du 13/01/2010	RCP approuvé par l'ANSM le 20 Juillet 2016
	<p><del>les patients avec antécédents cardiovasculaires.</del></p> <p>Dans chacune de ces situations, le bénéfice du traitement par FEIBA doit être évalué par rapport au risque de complications. <del>FEIBA 1000 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable contient 81,75 mg de sodium par flacon de 20 ml. En tenir compte en cas de régime hyposodé.</del></p> <p>Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.</p> <p>Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis du virus non enveloppé VHA.</p> <p>Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tel que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.</p> <p>Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation est recommandée.</p>	<p>Etant donné le risque de relance anamnestique de l'inhibiteur anti-facteur VIII (dans 10 à 30 % des cas) ou anti-facteur IX, le titre de l'inhibiteur doit être régulièrement surveillé.</p> <p>Dans chacune de ces situations, le bénéfice du traitement par FEIBA doit être évalué par rapport au risque de complications.</p> <p><u>Mesures de prévention du risque de transmission d'agents infectieux</u></p> <p>Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments dérivés du sang comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments dérivés du sang sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.</p> <p>Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis du virus non enveloppé VHA.</p> <p>Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tel que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave pour les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes immunodéficientes ou atteintes d'une augmentation de l'érythropoïèse (par exemple, une anémie hémolytique).</p> <p>Chaque fois que FEIBA est administré à un patient, le nom et le numéro du lot du produit doivent être enregistrés afin de garantir la traçabilité entre le lot et le patient.</p> <p>Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation dont FEIBA est recommandée.</p> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p><u>Complications thromboemboliques</u></p> <p>Dans les situations suivantes, FEIBA sera administré uniquement si</p>

Rubrique	RCP en vigueur en date du 13/01/2010	RCP approuvé par l'ANSM le 20 Juillet 2016
		<p>aucune réponse au traitement par des concentrés de facteurs de coagulation appropriés ne peut être attendue, par exemple en cas d'un fort titre en inhibiteurs et d'une hémorragie mettant en jeu le pronostic vital ou d'un risque de saignement (post-traumatique ou postopératoire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) ;</li> <li>• Insuffisance hépatique : en présence de tests biologiques et/ou symptômes cliniques en faveur de lésions hépatiques, la diminution de la dégradation des facteurs activés de la coagulation favorise le risque élevé de développer une CIVD ;</li> <li>• Maladie cardiaque coronarienne, thrombose aigue et/ou embolie.</li> </ul> <p>La réponse au traitement varie d'un individu à l'autre. Ainsi, en cas d'hémorragies, un patient présentant une réponse insuffisante à un agent court-circuitant l'inhibiteur peut répondre à un autre agent. Dans le cas d'une réponse insuffisante au traitement par un agent court-circuitant l'inhibiteur, l'administration d'un autre agent doit être envisagée.</p> <p>L'administration de FEIBA chez les patients avec inhibiteurs peut entraîner initialement une augmentation anamnesticque du titre de l'inhibiteur, qui peut diminuer dans le temps avec la poursuite du traitement par FEIBA. Les données cliniques et les données issues de la littérature suggèrent que l'efficacité de FEIBA n'est pas réduite.</p> <p>Après l'administration de doses élevées de FEIBA, l'augmentation transitoire d'anticorps de surface anti-hépatite B transférés passivement peut aboutir à une mauvaise interprétation de résultats sérologiques positifs.</p> <p>Des cas rapportés et des données d'études cliniques limitées suggèrent que FEIBA peut être utilisé chez des enfants de moins de 6 ans.</p> <p><u>Excipients à effet notoire</u></p> <p>FEIBA 1000 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable contient 81,75 mg de sodium par flacon de 20 ml. En tenir compte en cas de régime hyposodé.</p>
<b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et</b>	<del>L'utilisation simultanée de FEIBA et d'antifibrinolytiques tel que l'acide epsilon-aminocaproïque doit être faite avec précaution et attentivement surveillée.</del>	Aucune étude adaptée ou contrôlée sur l'utilisation de FEIBA en association ou consécutive à un facteur VIIa recombinant ou à des antifibrinolytiques n'a été menée.

Rubrique	RCP en vigueur en date du 13/01/2010	RCP approuvé par l'ANSM le 20 Juillet 2016					
autres formes d'interactions		<p>L'utilisation simultanée de FEIBA et d'antifibrinolytiques tels que l'acide tranéxamique ou l'acide epsilon-aminocaproïque doit être faite avec précaution et attentivement surveillée en raison de la survenue possible d'événements thromboemboliques.</p> <p>Si l'utilisation simultanée d'antifibrinolytiques et FEIBA est indiquée, l'intervalle entre l'administration de ces deux produits doit être de 6 à 12 heures.</p> <p>En association avec un facteur VIIa recombinant, selon les données in vitro et observations cliniques disponibles, une interaction médicamenteuse peut survenir (entraînant potentiellement des effets indésirables tel qu'un événement thromboembolique).</p>					
4.6. Fertilité, grossesse et allaitement	<p><del>Aucune étude expérimentale n'a été conduite chez l'animal lors de la grossesse et de l'allaitement.</del></p> <p><del>De plus, il existe un risque thrombotique élevé durant la grossesse. En conséquence, FEIBA ne doit être administré au cours de la grossesse et de l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.</del></p>	<p>La tolérance de FEIBA pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.</p> <p>Les médecins doivent évaluer attentivement les risques et les bénéfices pour chaque patiente avant de prescrire FEIBA.</p> <p>Il existe un risque thrombotique élevé durant la grossesse et la période du post-partum, et plusieurs complications de la grossesse sont associées à un risque élevé de CIVD.</p> <p>Aucune étude expérimentale sur la reproduction n'a été conduite chez l'animal.</p> <p>Les effets de FEIBA sur la fertilité n'ont pas été établis lors d'essais cliniques contrôlés.</p> <p>Voir rubrique 4.4 pour des informations sur l'infection par le parvovirus B19.</p>					
4.8. Effets indésirables	<p><del>Réactions d'hypersensibilité de type allergique telles que fièvre, poussée d'urticaire, malaise, nausées, ainsi que d'autres réactions anaphylactiques de gravité variable ont été rapportées chez les patients traités par FEIBA.</del></p> <p><del>En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.</del></p> <p><del>La relance anamnétique des anticorps anti-facteur VIII et anti-facteur IX, du fait de la présence de ces facteurs dans FEIBA, peut être observée.</del></p> <p><del>Des accidents thrombo-emboliques peuvent être observés en cas d'injection de produits contenant des facteurs du complexe prothrombique, notamment en cas de posologies élevées et/ou chez des patients à risque</del></p>	<p>Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre d'une surveillance après commercialisation ou au cours d'études cliniques. Les fréquences des effets indésirables n'ont pu être calculées à partir des données disponibles et sont donc présentées sous une fréquence indéterminée.</p> <table border="1" data-bbox="1288 1238 2107 1422"> <thead> <tr> <th data-bbox="1288 1238 1695 1302">Classification des systèmes d'organes MedDRA</th> <th data-bbox="1695 1238 2107 1302">Effets indésirables</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1288 1302 1695 1422">Affections hématologiques et du système lymphatique</td> <td data-bbox="1695 1302 2107 1422">Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée Augmentation du titre d'inhibiteurs (réponse</td> </tr> </tbody> </table>		Classification des systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée Augmentation du titre d'inhibiteurs (réponse
Classification des systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables						
Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée Augmentation du titre d'inhibiteurs (réponse						

Rubrique	RCP en vigueur en date du 13/01/2010	RCP approuvé par l'ANSM le 20 Juillet 2016	
	<p>thrombotique.</p> <p>Il a été observé immédiatement ou à distance des signes biologiques et/ou cliniques de CIVD après injections de fortes doses de FEIBA (doses quotidiennes supérieures à 240 unités par kg), notamment répétées pendant plusieurs jours, (voir rubrique 4.4).</p> <p>De rares cas d'infarctus du myocarde ont été observés lors de traitement par FEIBA après administration de fortes doses et/ou après administration prolongée et/ou chez des patients ayant des facteurs de risque prédisposants.</p>		<p>anamnestique)<sup>a</sup></p> <p>Affections du système immunitaire Hypersensibilité Urticaire Réaction anaphylactique</p> <p>Affections du système nerveux Paresthésie Hypoesthésie Accident vasculaire cérébral thrombotique Accident vasculaire cérébral embolique Céphalée Somnolence Etourdissement Dysgueusie</p> <p>Affections cardiaques Infarctus du myocarde Tachycardie</p> <p>Affections vasculaires Thrombose veineuse et artérielle Hypotension Hypertension Rougeur</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Embolie pulmonaire Bronchospasme Respiration asthmatiforme Toux Dyspnée</p> <p>Affections gastro-intestinales Vomissement Diarrhée Gêne abdominale Nausées</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané Hypoesthésie faciale Angio-œdème Urticaire Prurit Eruption cutanée</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration Douleur au point d'injection Malaise Frissons Sensation de chaleur</p>

Rubrique	RCP en vigueur en date du 13/01/2010	RCP approuvé par l'ANSM le 20 Juillet 2016					
	<p><b><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></b></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>	<table border="1" data-bbox="1285 213 2107 432"> <tr> <td data-bbox="1285 213 1693 308"></td> <td data-bbox="1693 213 2107 308">Fièvre Douleur thoracique Gêne thoracique</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1285 308 1693 432">Investigations</td> <td data-bbox="1693 308 2107 432">Diminution de la pression sanguine Anticorps de surface anti-hépatite B positifs</td> </tr> </table> <p>a Réponse anamnestique : hausse du titre d'inhibiteurs après administration de FEIBA. Voir rubrique 4.4</p> <p><u>Réactions de classe</u></p> <p>D'autres symptômes de réaction d'hypersensibilité aux médicaments dérivés du sang incluent léthargie et agitation.</p> <p><b><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></b></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>			Fièvre Douleur thoracique Gêne thoracique	Investigations	Diminution de la pression sanguine Anticorps de surface anti-hépatite B positifs
	Fièvre Douleur thoracique Gêne thoracique						
Investigations	Diminution de la pression sanguine Anticorps de surface anti-hépatite B positifs						
4.9. Surdosage	<p><del>Après un surdosage de FEIBA, il existe un risque élevé d'accidents thrombo-emboliques, de CIVD ou d'infarctus du myocarde. Si des signes en faveur de tels accidents apparaissent, il est nécessaire de suspendre l'administration de FEIBA. Si après l'arrêt d'administration du produit, l'état clinique ne se normalise pas rapidement, les mesures thérapeutiques spécifiques devront être prises, en tenant compte du trouble de la coagulation sous-jacent.</del></p>	<p>Certains des événements thromboemboliques ont été rapportés avec des doses supérieures à 200 U/kg de poids corporel.</p> <p>Si des signes en faveur de tels accidents apparaissent, il est nécessaire d'arrêter l'administration de FEIBA et de prendre les mesures thérapeutiques spécifiques, en tenant compte du trouble de la coagulation sous-jacent (voir rubrique 4.4).</p>					



## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 septembre 2017

### **FEIBA 1000 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

Poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) avec aiguilles, une seringue à usage unique (polypropylène) et un nécessaire d'injection (CIP : 34009 562 077 6 3)

Poudre en flacon(s) en verre + 20 ml de solvant flacon(s) en verre avec aiguille(s), une seringue à usage unique (polypropylène) et un nécessaire d'injection + un dispositif de transfert BAXJECT II HI-Flow (CIP : 34009 564 515 0 0)

### **FEIBA 500 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

Poudre en flacon(s) en verre + 20 ml de solvant flacon(s) en verre avec aiguille(s), une seringue à usage unique (polypropylène) et un nécessaire d'injection (CIP : 34009 562 102 0 6)

Poudre en flacon(s) en verre + 20 ml de solvant flacon(s) en verre avec aiguille(s), une seringue à usage unique (polypropylène) et un nécessaire d'injection + un dispositif de transfert BAXJECT II HI-Flow (CIP : 34009 564 514 4 9)

### **GAMMAGARD 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion**

0,5 g de poudre en flacon + 10 ml de solvant en flacon, boîte de 1 (CIP : 34009 560 312 8 3)

2,5 g de poudre en flacon + 50 ml de solvant en flacon, boîte de 1 (CIP : 34009 560 313 4 4)

5 g de poudre en flacon + 100 ml de solvant en flacon, boîte de 1 (CIP : 34009 560 314 0 5)

10 g de poudre en flacon + 200 ml de solvant en flacon, boîte de 1 (CIP : 34009 560 315 7 3)

### **ADVATE 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 kit d'injection (CIP : 34009 564 934 3 2)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 kit de reconstitution (CIP : 34009 582 589 2 3)

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

### **ADVATE 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 kit d'injection (CIP : 34009 564 936 6 1)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 kit de reconstitution (CIP : 34009 582 590 0 5)

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

### **ADVATE 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 kit d'injection (CIP : 34009 564 937 2 2)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 kit de reconstitution (CIP : 34009 582 591 7 3)

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

### **ADVATE 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 kit d'injection (CIP : 34009 564 938 9 0)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 kit de reconstitution (CIP : 34009 582 592 3 4)

Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution

(CIP : 34009 587 208 7 1)

### **ADVATE 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 kit de reconstitution (CIP : 34009 573 109 1 2)

Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution

(CIP : 34009 587 209 3 2)

### **ADVATE 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 kit de reconstitution (CIP : 34009 573 111 6 2)

Boîte de 1 flacon + 1 flacon, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution

(CIP : 34009 587 210 1 4)

### **KIOVIG 100 mg/ml, solution pour perfusion**

10 ml en flacon, boîte de 1 (CIP : 34009 373 272 6 8)

25 ml en flacon, boîte de 1 (CIP : 34009 373 273 2 9)

50 ml en flacon, boîte de 1 (CIP : 34009 373 274 9 7)

100 ml en flacon, boîte de 1 (CIP : 34009 373 275 5 8)

200 ml en flacon, boîte de 1 (CIP : 34009 373 284 4 9)

300 ml en flacon, boîte de 1 (CIP : 34009 577 784 5 3)

### **HYQVIA 100 mg/ml, solution pour perfusion par voie sous-cutanée**

25 ml en flacon – 1,25 ml en flacon (CIP : 34009 550 042 1 9)

50 ml en flacon – 2,5 ml en flacon (CIP : 34009 550 042 2 6)

100 ml en flacon – 5 ml en flacon (CIP : 34009 550 042 3 3)

200 ml en flacon – 10 ml en flacon (CIP : 34009 550 042 4 0)

300 ml en flacon – 15 ml en flacon (CIP : 34009 550 042 5 7)

### **CEPROTIN 500 UI/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon + 1 (CIP : 34009 563 389 1 7)

### **CEPROTIN 1000 UI/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon + 1 (CIP : 34009 563 391 6 7)

### **ONCASPASPAR 750 U, solution injectable pour perfusion**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 170 1 1)

### **ONIVYDE 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 300 741 5 2)

### **OBIZUR 500 U, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 165 5 7)

Boîte de 5 flacons (CIP : 34009 550 165 6 4)

Boîte de 10 flacons (CIP : 34009 550 165 7 1)

### **RIXUBIS 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Flacon (verre) 250 UI/5 ml (50 UI/ml) - Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 039 6 0)

### **RIXUBIS 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Flacon (verre) 500 UI/5 ml (100 UI/ml) - Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 039 8 4)

### **RIXUBIS 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Flacon (verre) 1000 UI/5 ml (200 UI/ml) - Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 039 9 1)

**RIXUBIS 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Flacon (verre) 2000 UI/5 ml (400 UI/ml) - Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 040 0 4)

**RIXUBIS 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Flacon (verre) 3000 UI/5 ml (600 UI/ml) - Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 040 1 1)

Laboratoire SHIRE FRANCE

Motif de l'examen	<b>Transfert d'exploitant</b>
-------------------	-------------------------------

Ces spécialités étaient exploitées par le laboratoire BAXALTA FRANCE SAS.  
Elles seront désormais exploitées par le laboratoire SHIRE FRANCE.

Dont acte.

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1<sup>er</sup> juillet 2015

### **ADVATE 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 5 ml + 1 kit de reconstitution

(CIP : 34009 564 934 3 2)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 2 ml + 1 kit de reconstitution

(CIP : 34009 582 589 2 3)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 2 ml, préassemblés avec le dispositif  
Pour la reconstitution (CIP : 34009 587 202 9 1)

### **ADVATE 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 5 ml + 1 kit de reconstitution

(CIP : 34009 564 936 6 1)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 2 ml + 1 kit de reconstitution

(CIP : 34009 582 590 0 5)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 2 ml, préassemblés avec le dispositif  
pour la reconstitution (CIP : 34009 587 204 1 3)

### **ADVATE 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 5 ml + 1 kit de reconstitution

(CIP : 34009 564 937 2 2)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 2 ml + 1 kit de reconstitution

(CIP : 34009 582 591 7 3)

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

### **ADVATE 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 5 ml + 1 kit de reconstitution

(CIP : 34009 564 938 9 0)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 2 ml + 1 kit de reconstitution

(CIP : 34009 582 592 3 4)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 2 ml, préassemblés avec le dispositif  
pour la reconstitution (CIP : 34009 587 208 7 1)

### **ADVATE 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 5 ml + 1 kit de reconstitution

(CIP : 34009 573 109 1 2)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 5 ml, préassemblés avec le dispositif  
pour la reconstitution (CIP : 34009 587 209 3 2)

### **ADVATE 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 5 ml + 1 kit de reconstitution  
(CIP : 34009 573 111 6 2)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant 5 ml, préassemblés avec le dispositif pour la reconstitution (CIP : 34009 587 210 1 4)

### **ALBUMINE HUMAINE BAXTER BIOSCIENCE 200 g/l**

Boîte de 1, 50 ml en flacon (CIP : 34009 570 469 7 2)

Boîte de 1, 100 ml en flacon (CIP : 34009 570 471 1 5)

Boîte de 56, 100 ml en flacon (CIP : 34009 570 472 8 3)

Boîte de 70, 50 ml en flacon (CIP : 34009 570 470 5 4)

### **FEIBA 500 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant (CIP : 34009 562 102 0 6)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 dispositif de transfert (CIP : 34009 564 514 4 9)

### **FEIBA 1000 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + aiguilles (CIP : 34009 562 077 6 3)

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 dispositif de transfert (CIP : 34009 564 515 0 0)

### **FLEXBUMIN 200 g/l, solution pour perfusion**

Boîte de 24 (2 x 12), 50 ml en poche (CIP : 34009 571 420 1 8)

Boîte de 12 (2 x 6), 100 ml en poche (CIP : 34009 571 421 8 6)

Boîte de 24, 50 ml en poche (CIP : 34009 579 956 8 3)

Boîte de 12, 100 ml en poche (CIP : 34009 579 957 4 4)

### **GAMMAGARD 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion**

0,5 g de poudre en flacon + 10 ml de solvant en flacon, Boîte de 1 (CIP : 34009 560 312 8 3)

2,5 g de poudre en flacon + 50 ml de solvant en flacon, Boîte de 1 (CIP : 34009 560 313 4 4)

5 g de poudre en flacon + 100 ml de solvant en flacon, Boîte de 1 (CIP : 34009 560 314 0 5)

10 g de poudre en flacon + 200 ml de solvant en flacon, Boîte de 1 (CIP : 34009 560 315 7 3)

### **KIOVIG 100 mg/ml, solution pour perfusion, immunoglobuline humaine normale**

Boîte de 1, 10 ml en flacon (CIP : 34009 373 272 6 8)

Boîte de 1, 25 ml en flacon (CIP : 34009 373 273 2 9)

Boîte de 1, 50 ml en flacon (CIP : 34009 373 274 9 7)

Boîte de 1, 100 ml en flacon (CIP : 34009 373 275 5 8)

Boîte de 1, 200 ml en flacon (CIP : 34009 373 284 4 9)

Boîte de 1, 300 ml en flacon (CIP : 34009 577 784 5 3)

### **HYQVIA 100 mg/ml, solution pour perfusion par voie sous-cutanée**

25 ml en flacon, 1,25 ml en flacon (CIP : 34009 550 042 1 9)

50 ml en flacon, 2,5 ml en flacon (CIP : 34009 550 042 2 6)

100 ml en flacon, 5 ml en flacon (CIP : 34009 550 042 3 3)

200 ml en flacon, 10 ml en flacon (CIP : 34009 550 042 4 0)

300 ml en flacon, 15 ml en flacon (CIP : 34009 550 042 5 7)

Laboratoire BAXALTA

Motif de l'examen

Transfert d'exploitant

Ces spécialités étaient exploitées par les laboratoires BAXTER.  
Elles seront désormais exploitées par les laboratoires BAXALTA.

Dont acte.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

13 janvier 2010

**FEIBA 500 U<sup>1</sup>/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

**- 500 U de poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) avec une aiguille de perfusion, un dispositif de transfert BAXJECT II Hi-flow, une seringue à usage unique (polypropylène) et un nécessaire d'injection. B/1 (CIP : 564 514-4)**

**FEIBA 1 000 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

**- 1 000 U de poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) avec une aiguille de perfusion, un dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow, une seringue à usage unique (polypropylène) et un nécessaire d'injection. B/1 (CIP : 564 515-0)**

**Laboratoire BAXTER**

Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII.

Code ATC : B02BD03 (facteur de la coagulation sanguine, complexe prothrombique activé)

Liste I - Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM initiale (procédure nationale) : 29 mars 2000 (rectificatif AMM des deux nouveaux conditionnements : 17 août 2009)

Motif de la demande : inscription collectivités en complément des deux autres présentations de FEIBA actuellement commercialisées et agréés aux collectivités :

- 500 U de poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) avec aiguilles, une seringue à usage unique (polypropylène) et un nécessaire d'injection (CIP : 562 102-0)
- 1 000 U de poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) avec aiguilles, une seringue à usage unique (polypropylène) et un nécessaire d'injection (CIP : 562 077-6)

Indications thérapeutiques :

« Ce médicament est indiqué :

- dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients "forts répondeurs" ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ;
- en cas d'échec par le Facteur VIIa, dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophilie B), chez les patients "forts répondeurs" ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX.
- dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII. »

<sup>1</sup> Une unité FEIBA est définie comme la quantité de substance active qui permet de raccourcir le temps de céphaline activé (TCA) d'un plasma de référence à haut titre d'inhibiteur de facteur VIII, de 50 % par rapport à la valeur du contrôle (c'est-à-dire que si le TCA du plasma inhibiteur est de 100 secondes, l'unité est la quantité de produit actif qui amène le TCA à 50 secondes) lorsque des volumes équivalents d'une solution de FEIBA et du plasma inhibiteur sont utilisés.

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



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

30 novembre 2005

**FEIBA 500 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable**  
**Poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) avec aiguilles, une seringue à usage unique (polypropylène) et un nécessaire d'injection. CIP : 562 102-0**

**FEIBA 1 000 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable**  
**Poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) avec aiguilles, une seringue à usage unique (polypropylène) et un nécessaire d'injection. CIP : 562 077-6**

Laboratoire BAXTER

Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière.

Date de l'AMM initiale : 29 mars 2000

Date du rectificatif d'AMM (extension d'indication) : 18 juin 2004.

Le 18 juin 2004, l'utilisation possible de FEIBA à domicile a été reconnue dans l'AMM pour le traitement des hémophiles congénitaux et une extension d'indication a été délivrée dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII.

Motif de la demande : modifications des conditions d'inscription.

Demande d'inscription aux Collectivités dans l'extension d'indication.

FEIBA est inscrit depuis le 23 avril 2001 sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé



# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII.

## 1.2. Originalité

FEIBA est un concentré de facteurs du complexe prothrombique activé qui apporte les facteurs de coagulation II, VII, IX, X activés et non activés.

Il s'agit d'un mélange d'origine plasmatique.

## 1.3. Indications

Ce médicament est indiqué :

- dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients "forts répondeurs" ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ;
- en cas d'échec par le Facteur VIIa, dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophilie B), chez les patients "forts répondeurs" ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX.
- **dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII** (extension d'indication).

## 1.4. Posologie

La posologie est indépendante du titre de l'anticorps du patient.

Quels que soient le type et la sévérité de l'hémorragie, la posologie recommandée est dans tous les cas de 80 U/kg 2 à 3 fois/jour sans dépasser 240 U/kg par 24 heures et 100 U/kg par injection.

. Dans le cas des hémorragies graves : le traitement nécessite une surveillance clinique et biologique attentive avec en particulier, pour les hémorragies non extériorisées, le contrôle régulier de la NFS.

. Dans le cas d'interventions chirurgicales : l'administration sera faite immédiatement avant l'intervention puis toutes les 8 heures jusqu'à la cicatrisation.

L'expérience avec FEIBA chez les patients présentant une hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII est limitée aux interventions chirurgicales mineures.

### Surveillance du traitement

Le plus souvent, les résultats des tests de coagulation ne sont pas corrélés aux résultats cliniques, et par conséquent, ne peuvent être utilisés que de façon limitée pour la surveillance du traitement. Toutefois, le raccourcissement du temps de Quick est un indicateur de l'effet biologique sur la coagulation. Pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection ne doit pas être inférieur à 8 secondes.

### Mode d'administration

Le produit doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution avec le diluant fourni (selon les modalités décrites dans le paragraphe « instructions pour l'utilisation et la manipulation »).

FEIBA doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse lente sans dépasser un débit de 2 U/kg/min.

FEIBA peut être utilisé à domicile avec une efficacité et une tolérance comparables à celles

des traitements effectués en milieu hospitalier<sup>1</sup>. Le traitement à domicile permet de traiter précocement les épisodes hémorragiques ce qui augmente les chances de leur résolution plus rapide et diminue les risques de séquelles.

La possibilité d'utiliser FEIBA à domicile peut être envisagée pour le traitement des hémorragies mineures à modérées (hémarthroses, hématomes ou saignements cutanéomuqueux) ou les traitements préventifs, en accord avec le Centre de Traitement Régional de l'Hémophilie qui assure le suivi du patient et dans les conditions suivantes :

- une formation à l'auto-traitement doit avoir été dispensée au patient par le Centre de Traitement Régional des Hémophiles ;
- le patient doit avoir été jugé apte par le Centre de Traitement Régional des Hémophiles à se traiter ou à se faire traiter à domicile ;
- le traitement à domicile doit être réalisé en étroite collaboration avec le Centre de Traitement Régional des Hémophiles au sein duquel le patient est suivi ;
- au-delà de la 4<sup>e</sup> injection ou de 3 jours de traitement, le patient doit contacter le Centre de Traitement Régional des Hémophiles qui le suit ;
- toutes les injections de FEIBA doivent être notées sur le carnet de l'hémophile et rapportées au médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie du Centre de Traitement Régional des Hémophiles.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

**Dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII :**

### 2.1. Classement ATC 2005

B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES  
B02 : ANTIHEMORRAGIQUES  
B02B : VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES  
B02BD : FACTEURS DE LA COAGULATION SANGUINE  
B02BD03 : Complexe prothrombique activé.

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison : complexe prothrombique activé : néant.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Facteur du complexe prothrombique activé :

- facteur VII recombiné activé (rVIIa) :
  - NOVOSEVEN 60 KUI (1,2 mg), poudre et solvant pour solution injectable
  - NOVOSEVEN 120 KUI (2,4 mg), poudre et solvant pour solution injectable
  - NOVOSEVEN 240 KUI (4,8 mg), poudre et solvant pour solution injectable

NOTE. Un épisode hémorragique peut être traité par de très fortes doses de F. VIII ou IX. Le F. VIII de porc<sup>2</sup> peut être utilisé pour les cas d'inhibiteurs du F. VIII n'ayant pas d'activité croisée avec celui du porc, mais sa disponibilité n'est envisageable que dans le cadre d'une ATU nominative.

---

<sup>1</sup> Sur la base de données recueillies chez 67 hémophiles congénitaux, dont 65 hémophiles A et 2 hémophiles B, pour 1 143 épisodes hémorragiques ou événements traités par FEIBA lors de 1 079 séquences thérapeutiques, dont 720 (67 %) effectués à domicile. Cf. RCP du 18 juin 2004.

<sup>2</sup> Sultan Y. L'hémophilie A et B. Encyclopédie Orphanet. Janvier 2002.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII, on ne dispose pas d'étude ayant comparé NOVOSEVEN à FEIBA. L'intérêt de FEIBA, dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale avec hémophilie acquise n'a été évalué que sur la base de données rétrospectives concernant :

- pour l'expérience française : 19 patients,
- pour l'expérience américaine : 34 patients.

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1. L'expérience française

Elle repose sur un recueil rétrospectif mené auprès de centres de traitement de l'hémophilie et a porté sur plus de 10 ans : de mars 1990 à novembre 2001.

L'efficacité a été appréciée en tenant compte du résultat clinique et de la durée du traitement. Elle a été évaluée sur une échelle comportant les degrés suivants :

- Aucune efficacité : absence de réponse clinique
- Insuffisante : évolution nécessitant le recours à un traitement complémentaire
- Modérée : évolution lentement favorable, sans recours à un traitement complémentaire
- Satisfaisante ou très satisfaisante : nette amélioration
- Excellente : disparition des symptômes

La tolérance a été évaluée sur une échelle à trois degrés : bonne, moyenne, mauvaise.

Au total, 19 patients ont été inclus dans l'étude : 13 hommes et 6 femmes, âgés en moyenne de 72 ans avec des extrêmes allant de 48 à 86 ans. L'apparition d'hémophilie acquise a été associée à une autre pathologie chez 11 de ces patients.

Le taux résiduel de Facteur VIII, connu chez 14 des 19 patients a été :

- < 1% dans 6 cas
- < 10% dans 13 cas
- > 10% dans un seul cas

Le titre maximum d'auto-anticorps anti-Facteur VIII a varié de 9 à 3 000 UB, avec un titre moyen de 242 UB. La présence d'anticorps anti-Facteur VIII porcine a été rapportée pour 4 patients.

Les 19 patients ont été traités à l'occasion de 44 séquences, dont 11 épisodes hémorragiques à localisations multiples.

Le type et la localisation de ces épisodes ont été les suivants :

- Hémarthrose : 7
- Hématome : 39
- Hémorragie sévère (gastro-intestinale) : 6
- Hémorragie cutané-muqueuse mineure (plaie superficielle) : 1

Par ailleurs, 2 chirurgies mineures ont été réalisées sous FEIBA.

Pour 9 patients, une association de FEIBA à divers médicaments a été rapportée, notamment des corticoïdes, du cyclophosphamide et des immunoglobulines destinés à l'éradication de l'inhibiteur.

Chaque séquence thérapeutique a nécessité 1 à 40 injections de FEIBA, la moyenne étant de 8 injections et la médiane de 5,5 injections. Le nombre d'injections a été supérieur à 16 pour seulement 4 séquences thérapeutiques (9% des cas).

La durée de traitement a varié de 1 à 17 jours. Elle a été en moyenne de 4 jours (médiane : 3,5 jours). Elle a été supérieure à 10 jours dans seulement 4% des cas.

### Résultats d'efficacité

Les données d'utilisation de FEIBA en France recueillies pendant plus de 10 ans ont montré une efficacité « satisfaisante » à « très satisfaisante » dans 89% des cas et une bonne tolérance.

#### Résultats d'efficacité – Expérience française

Efficacité	N	%
Excellente/très satisfaisante	15	34
Satisfaisante	24	55
Modérée	2	4,5
Insuffisante	2	4,5
Nulle	1	2

L'efficacité a été jugée « insuffisante » chez deux patients ayant :

- hématome volumineux rétropéritonéal, malgré l'injection de 175 U/kg/j pendant 5 jours. L'évolution a été favorable sous facteur VIII porcin.
- hématome volumineux du bras, malgré l'injection de 104 U/kg/j pendant 2 jours. L'évolution a été favorable sous facteur VIII porcin.

FEIBA a été inefficace chez un patient ayant un hématome du psoas traité par 3 injections en une journée (240 U/kg/j). L'évolution a été favorable sous facteur VIII porcin.

#### 3.1.2 L'expérience américaine

Elle repose sur un recueil rétrospectif de données issues de 3 centres américains. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de FEIBA en première intention dans l'hémophilie acquise. Seuls les patients traités par FEIBA en première intention ou ayant été traités par facteur VIII humain avant FEIBA ont été inclus dans l'étude.

Les événements hémorragiques ont été classés en 2 catégories : sévères (chute du taux d'hémoglobine  $\geq$  3g/dl, transfusion sanguine, hémorragies oculaires, intracrâniennes ou rétropéritonéales) ou modérées (tout autre type d'hémorragie).

La réponse au traitement a été évaluée à 24, 48 et 72 heures après l'administration de FEIBA :

- réponse complète au traitement : contrôle total ou réduction substantielle de l'hémorragie
- pas de réponse : absence de contrôle de l'hémorragie

Au total, 34 patients ont été inclus. L'âge moyen des patients était de 57,5 ans (extrêmes : 26-82 ans).

Le titre médian d'inhibiteur de facteur VIII humain était de 63,5 UB (extrêmes : 22-1314).

Les épisodes hémorragiques ont été considérés comme sévères pour 21 patients et modérés pour 13 patients.

FEIBA a été administré, toutes les 8 à 12 heures, à la dose de 75 U/kg pour 29 patients et 100 U/kg pour 5 patients.

Le nombre médian d'injections par épisode a été de 10 chez les patients à hémorragie sévère et 6 chez les patients à hémorragie modérée.

Parmi les 34 patients, 29 ont reçu un traitement immunosuppresseur.

### Résultats d'efficacité

Parmi les 21 patients ayant eu une hémorragie sévère, 2 ont eu une réponse complète après 24 heures, 8 après 48 heures et 6 patients à 72 heures.

Au total, 76% des patients à hémorragie sévère ont eu une réponse complète.

Parmi les 13 patients à hémorragie modérée, le taux de réponse complète a été de 100% avec une durée médiane de réponse à 36 heures.

Résultats d'efficacité – Expérience américaine

	<b>Hémorragies modérées</b>	<b>Hémorragies sévères</b>	p
Nombre de patients	13 (38%)	21 (62%)	
Nombre médian de perfusions de FEIBA par épisode	6	10	0.001
<b>Réponse complète</b>	<b>100%</b>	<b>76%</b>	
Temps médian jusqu'à la réponse complète	36h	48h	0.001

Note. Deux patients ont subi un échange plasmatique important suivi d'un traitement à haute dose de facteur VIII humain et d'injections de facteur VIII porcin, avant d'atteindre une réponse complète.

## **3.2. Effets indésirables**

### 3.2.1 L'expérience française

La tolérance a été jugée bonne chez 17 patients sur 19.

Un patient, chez qui l'efficacité était jugée insuffisante, a présenté un risque de CIVD avec activation biologique de la coagulation motivant l'arrêt du traitement.

Dans le second cas, une phlébite est survenue sur la veine saphène 26 jours après la dernière injection de FEIBA, l'imputabilité à FEIBA a été jugée douteuse.

### 3.2.2 L'expérience américaine

Aucun effet indésirable sévère lié à FEIBA n'a été rapporté chez les 34 patients.

Note. Trois patients sont décédés du fait pour l'un d'une hémorragie incontrôlée mais non attribuable à un échec thérapeutique de FEIBA.

### 3.2.3 Données de pharmacovigilance

Une étude<sup>3</sup> a fait le point sur les effets indésirables spontanément rapportés avec FEIBA au cours de dix années, qu'ils soient publiés ou non.

De janvier 1990 à décembre 1999, l'équivalent d'environ 400 000 perfusions « standard » de FEIBA (soit  $1,18 \cdot 10^9$  unités) ont été administrées à l'échelon mondial.

Pendant la même période, 16 effets indésirables de type thrombotique ont été rapportés, soit 4,05 pour 100 000 administrations : coagulation intra-vasculaire disséminée (7 cas), infarctus du myocarde (5 cas), embolies pulmonaires (2 cas), thrombose (2 cas).

Trois des 16 patients avaient une hémophilie acquise. Des facteurs de risque de thrombose existaient chez 13 sur 16 (81%) des patients.

Une étude<sup>4</sup> suggère que le risque de complications thrombotiques associées à Feiba serait plus faible que ceux associés à NOVOSEVEN (« Thrombotic AEs were significantly more frequent in rFVIIa than FEIBA recipients (incidence rate ratio, 2.98; CI, 1.71-5.52) »). Cette étude

<sup>3</sup> Ehrlich HJ., Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. Haemophilia 2002; 8: 83-90.

<sup>4</sup> Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2004;2: 1700-1708.

s'appuie sur les notifications spontanées de la base de pharmacovigilance MedWatch de la Food and Drug Administration. Selon les auteurs de cette publication, ce risque serait très faible pour les deux médicaments. Cette étude a regroupé une population de patients hétérogènes, certains patients en situation hémorragique ayant été traités par NOVOSEVEN alors qu'ils ne présentaient pas de trouble de l'hémostase, par exemple. Par ailleurs, cette notion de moins bonne tolérance de NOVOSEVEN dans la même indication (avis d'expert). Ainsi au vu de ces données, il n'est pas possible de conclure à un risque thrombotique différent entre ces deux médicaments.

3.2.4 Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité FEIBA mentionne les effets indésirables suivants :

- réactions d'hypersensibilité de type allergique.
- relance anamnestique des anticorps anti-facteur VIII et anti-facteur IX, du fait de la présence de ces facteurs dans FEIBA.
- accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de posologies élevées et/ou chez des patients à risque thrombotique.
- signes biologiques et/ou cliniques de CIVD (immédiatement ou à distance) après injections de fortes doses de FEIBA (doses quotidiennes supérieures à 240 unités par kg), notamment répétées pendant plusieurs jours.
- rares cas d'infarctus du myocarde après administration de fortes doses et/ou administration prolongée et/ou chez des patients ayant des facteurs de risque prédisposants.

### **3.3. Conclusion**

Les données ayant évalué l'intérêt de FEIBA dans le traitement des hémorragies chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII portent sur un nombre limité de patients, ce qui est lié notamment à la faible prévalence de cette affection.

Les données cliniques disponibles établissent l'efficacité de FEIBA dans le traitement des épisodes hémorragiques. Les données en situation chirurgicale sont très réduites. Les données de tolérance disponibles suggèrent que le profil de tolérance de FEIBA est comparable à celui de NOVOSEVEN, notamment pour le risque thrombotique.

En l'absence de données comparatives et sur la base des données de la littérature présentées, il semble que l'efficacité et la tolérance de FEIBA soient donc du même ordre que celles de NOVOSEVEN (avis d'experts).

### **Dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII :**

#### **4.1. Service médical rendu**

L'hémophilie acquise est une maladie rare, engageant le pronostic vital. Deux populations prédominantes dans les cas observés d'hémophilie acquise : les sujets âgés de plus de 50 ans (2/3 des cas) et les femmes en post-partum. Dans 80% des cas, l'hémophilie acquise peut se manifester par des complications hémorragiques dont la mortalité associée s'élèverait entre 7,9% et 22%.

Il s'agit d'un traitement à visée curative ou préventive, prescrit en situation d'urgence.

FEIBA peut-être prescrit en 1<sup>ère</sup> intention ou en alternative à NOVOSEVEN. Il existe des alternatives médicamenteuses (dont NOVOSEVEN).

#### Intérêt en termes de santé publique

Malgré la gravité de l'hémophilie acquise, le fardeau induit par cette maladie rare est faible.

Le besoin thérapeutique est en partie seulement couvert dans la mesure où les autres traitements disponibles (notamment NOVOSEVEN) peuvent s'avérer inefficaces chez certains patients. Il est donc utile de pouvoir disposer d'un moyen thérapeutique supplémentaire.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact sur la morbi-mortalité de FEIBA par rapport aux autres traitements (NOVOSEVEN).

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité FEIBA dans cette indication.

Dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII, le rapport efficacité/effets indésirables de FEIBA est important.

Le service médical rendu de FEIBA est important dans cette indication.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

FEIBA représente un moyen thérapeutique supplémentaire dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII.

FEIBA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à NOVOSEVEN (ASMR V).

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des patients ayant une hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII a deux objectifs :

- 1- traiter en urgence les complications hémorragiques qui peuvent engager le pronostic vital des patients,.
- 2- éradiquer l'inhibiteur par un traitement immuno-suppresseur qui neutralise ou supprime la synthèse de l'anticorps. Ce traitement n'est pas débuté de façon systématique, dans la mesure où des rémissions spontanées sont possibles<sup>5</sup>.

Le traitement des épisodes hémorragiques fait appel à la prescription :

- d'un des deux médicaments qui court-circuitent le facteur VIII : l'un à base de Facteur VIIa (NOVOSEVEN) et l'autre à base de complexe prothrombique (FEIBA).
- d'une quantité importante de F. VIII, dont l'efficacité est limitée quand le titre de l'inhibiteur est élevé et qui est inefficace chez de nombreux patients. La desmopressine (MINIRIN) peut être envisagée pour élever le taux de facteur VIII notamment lorsque les taux d'inhibiteurs sont élevés (> 5 unité Bethesda) ou si l'hémorragie n'est pas maîtrisée avec les concentrés de facteur VIII humain.

Le choix entre les spécialités NOVOSEVEN et FEIBA dépend du contexte clinique, de la disponibilité des médicaments et des habitudes de prescription. On ne dispose pas d'étude ayant comparé FEIBA et NOVOSEVEN. Chacun de ces médicaments peut s'avérer inefficace chez certains patients<sup>6</sup> et il est possible que les patients non répondeurs à l'un le soient à l'autre. FEIBA représente donc un moyen thérapeutique supplémentaire, dont la prescription peut-être envisagée en 1<sup>ère</sup> intention ou en alternative au NOVOSEVEN.

### 4.4. Population cible

La population cible de FEIBA est définie par les patients ayant une hémophilie acquise par autoanticorps anti-FVIII relevant d'un traitement court-circuitant le facteur VIII pour un épisode hémorragique ou en situation chirurgicale.

Peu d'études ont été réalisées pour évaluer précisément l'incidence de l'hémophilie acquise. Les estimations les plus récentes se situent entre 1 et 1,5 cas par an pour 1 million d'individus<sup>78</sup>, soit entre 60 et 90 patients par an en France.

Selon l'avis d'experts, environ 50% de ces patients seraient susceptibles de recevoir FEIBA (ou NOVOSEVEN), soit de l'ordre de 50 patients par an en France.

### 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 « le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII » (**extension d'indication**).

---

<sup>5</sup> Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. Arch Intern Med 1987 ; 147: 1077-81.

<sup>6</sup> Hay CRM. Acquired haemophilia. Clin Haematol 1998 ; 11: 287-303.

<sup>7</sup> Collins. P. Population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. Br J Haematol 2004 ; 124 : 86-90.

<sup>8</sup> Delgado J. Acquired haemophilia : review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. Br J Haematol 2003 ; 121 : 21-35.



AVIS DE LA COMMISSION

7 mars 2001

**FEIBA 500 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable**  
**FEIBA 1000 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable**  
**(Boîte de 1)**

**Laboratoire BAXTER**

Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 29 mars 2000

Caractéristiques de la demande : inscription Collectivités

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

### Principe actif

Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII

### Originalité

La spécialité FEIBA a bénéficié d'une ATU de cohorte à partir du 16 février 1995.

### Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué :

- dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients "forts répondeurs" ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ;
- en cas d'échec par le facteur VIIa, dans le traitement et la prévention des hémorragies ainsi qu'en situation chirurgicale dans le déficit en facteur IX (hémophilie B), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX.

### Posologie

La posologie est indépendante du titre de l'anticorps du patient.

Quels que soient le type et la sévérité de l'hémorragie, la posologie recommandée sera dans tous les cas de 80 U/kg 2 à 3 fois/jour sans dépasser 240 UI/kg par 24 heures et 100 UI/kg et par injection.

Dans les hémorragies graves :

Le traitement nécessite la surveillance clinique et biologique attentive du patient avec en particulier, pour les hémorragies non extériorisées, le contrôle régulier de la NFS ;

Dans le cas d'interventions chirurgicales :

L'administration sera faite immédiatement avant l'intervention puis toutes les 8 heures jusqu'à la cicatrisation.

### Surveillance du traitement :

Le plus souvent, les résultats des tests de coagulation ne sont pas corrélés avec les résultats cliniques, et par conséquent, ne peuvent être utilisés que de façon limitée pour la surveillance du traitement. Toutefois, le raccourcissement du temps de Quick est un indicateur de l'effet biologique sur la coagulation. Pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection ne doit pas être inférieur à 8 secondes.

## II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC 2000

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

### Classement dans la nomenclature ACP

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

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

Médicament à même visée thérapeutique :

NOVOSEVEN

## III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

- Une étude rétrospective, réalisée dans 15 centres français entre 1978 et 1993 a inclus 60 patients (58 hémophiles A et 2 hémophiles B), FEIBA a été utilisé :
  - en traitement curatif lors de 433 épisodes hémorragiques,
  - en traitement préventif lors de 30 interventions chirurgicales.
- Une étude de suivi thérapeutique, réalisée dans 13 centres français entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 1998, a inclus 40 patients (39 hémophiles A et 1 hémophile B), FEIBA a été utilisé :
  - en traitement curatif lors de 261 épisodes hémorragiques,
  - en traitement préventif dans 22 cas dont 2 en situation chirurgicale.

### L'efficacité

- sur les épisodes hémorragiques a été jugée :
  - très satisfaisante ou satisfaisante dans 81 et 87 % des cas,
  - modérée ou insuffisante dans 17 et 12 % des cas,
  - absente dans 2 et 1 % des cas.
- en traitement préventif a été jugée satisfaisante dans la majorité des cas.

Au cours de l'étude rétrospective, une relance anamnétique a été notée chez 31,5 % des patients, sans conséquence sur l'efficacité du traitement. Elle était transitoire chez 20,4 % des patients et prolongée chez 11 % des patients.

La tolérance a été jugée bonne dans 98 % des cas.

Au cours de l'étude rétrospective 1 patient a présenté un infarctus du myocarde et 3 des signes de CIVD.

Le Periodic Safety Update Report rapporte du 1<sup>er</sup> février 1994 au 31 janvier 1999 environ 20 événements indésirables sérieux, soit 1 pour 8 500 à 10 000 perfusions. La majorité des symptômes sont relatifs à la survenue de CIVD.

### **Service médical rendu**

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

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

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

FEIBA est un médicament de première intention dans la prise en charge des hémophiles A avec inhibiteur qui ne peuvent bénéficier d'un traitement substitutif.

FEIBA est un médicament de deuxième intention dans la prise en charge des hémophiles B avec inhibiteur qui ne peuvent bénéficier d'un traitement substitutif.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par FEIBA est important.

### **Stratégie thérapeutique recommandée**

#### Population cible

Selon l'enquête réalisée par la Direction Générale de la Santé (1998), environ 4 300 personnes étaient atteintes d'hémophilie en 1996 dont 3 630 hémophiles A et 670 hémophiles B. Parmi ces patients 235 étaient porteurs d'inhibiteurs des facteurs VIII ou IX.

Selon l'expert, environ 150 patients seraient susceptibles d'être traités par FEIBA.

## **Recommandations de la Commission de la Transparence**

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