

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****30 novembre 2016***Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2016****susoctogog alfa*****OBIZUR 500 U, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 flacon (CIP : 34009 550 165 5 7)

B/5 flacons (CIP : 34009 550 165 6 4)

B/10 flacons (CIP : 34009 550 165 7 1)

Laboratoire BAXALTA FRANCE SAS

Code ATC	B02BD14 (facteur VIII de la coagulation sanguine)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise due aux anticorps contre le facteur VIII. OBIZUR est indiqué chez les adultes. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'efficacité d'OBIZUR pour contrôler les hémorragies dans une étude de série de cas sur 28 patients, - de la possibilité d'un suivi biologique fondé sur la mesure de l'activité du FVIII, - mais des incertitudes sur le risque de développer des anticorps anti-FVIII porcin sous OBIZUR et leur impact sur la réponse à un traitement ultérieur, - et des données cliniques encore limitées, notamment du profil de tolérance peu documenté, <p>La Commission considère qu'OBIZUR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle de prise en charge des hémorragies graves chez les patients atteints d'hémophilie acquise (cf. paragraphe 6).</p>
ISP	OBIZUR n'est pas susceptible d'avoir un impact de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>OBIZUR est un traitement de première intention des épisodes hémorragiques graves chez les patients atteints d'hémophilie acquise.</p> <p>En présence d'un titre élevé d'anticorps anti-FVIII porcin, le recours à un agent by-passant (FEIBA ou NOVOSEVEN) plutôt qu'à OBIZUR devrait être envisagé.</p>
Recommandations	<p>La Commission considère que le seul dosage disponible est mal adapté aux conditions de prescription recommandées, particulièrement dans un contexte d'urgence thérapeutique, en raison du nombre important de flacons à reconstituer nécessaire au traitement (30 flacons pour la perfusion initiale chez un patient de 70 kg et jusqu'à plusieurs centaines par 24 heures selon le contexte clinique).</p> <p>Elle souhaiterait la mise à disposition de présentations plus adaptées aux posologies recommandées.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	<u>AMM octroyée sous circonstances exceptionnelles</u> le 11/11/2015 Demande d'étude complémentaire (cf. paragraphe 08.4) Plan de gestion des risques (cf. paragraphe 08.2.3)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Médicament réservé à l'usage hospitalier	
Classification ATC	B	Sang et organes hématopoïétiques
	B02	Anti-hémorragiques
	B02B	Vitamine K et autres hémostatiques
	B02BD	Facteurs de la coagulation sanguine
	B02BD14	Facteur VIII de la coagulation sanguine

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité OBIZUR, poudre et solvant pour solution injectable.

Le susoctocog alfa, principe actif d'OBIZUR, est un facteur VIII recombinant de séquence porcine, produit sur cellules d'origine animale (cellules de reins de hamster BHK). Il est indiqué dans le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise due à la présence d'anticorps dirigés contre le facteur VIII humain.

En raison de sa forte homologie structurelle avec le FVIII humain, OBIZUR est susceptible de rétablir l'hémostase en remplaçant le facteur VIII inhibé, tout en étant moins sensible à l'inactivation par les auto-anticorps anti-FVIII humain¹. OBIZUR présente en effet peu de réactivité croisée avec l'inhibiteur anti-FVIII d'origine humaine.

En complément du suivi de la réponse clinique au traitement, OBIZUR permet un suivi biologique basée sur l'activité du facteur VIII.

A noter que l'AMM d'OBIZUR a été octroyée « sous circonstances exceptionnelles » en raison du peu de données cliniques disponibles lié à la rareté de la maladie. L'EMA a demandé la mise en place d'un registre de patients et d'une étude prospective en vie réelle.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise due aux anticorps contre le facteur VIII.

OBIZUR est indiqué chez les adultes. »

¹ Un FVIII porcin d'origine plasmatique a été disponible en ATU jusqu'en 2004 pour le traitement des hémorragies dans l'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs (retrait du marché en raison d'un problème de contamination virologique).

04 POSOLOGIE

« La posologie, la fréquence et la durée du traitement par OBIZUR sont fonction du site, de l'étendue et de la sévérité de l'épisode hémorragique, de l'activité cible du facteur VIII et de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII à administrer est indiqué en unités (U), dérivées d'un standard interne qui a été calibré selon le standard actuel de l'OMS pour les facteurs VIII. Une unité (U) d'activité du facteur VIII est équivalente à la quantité de facteur VIII présente dans 1 ml de plasma humain normal.

La dose initiale recommandée est de 200 U par kg de poids corporel, administrée par injection intraveineuse.

La dose initiale requise d'OBIZUR pour un patient est calculée à l'aide de la formule suivante :

Dose initiale (U/kg) ÷ dosage du produit (U/flacon) × poids corporel (kg) = nombre de flacons

Par exemple, pour une personne de 70 kg, le nombre de flacons nécessaire pour une dose initiale sera calculé comme suit : 200 U/kg ÷ 500 U/flacon × 70 kg = 28 flacons

Il convient de surveiller l'activité du facteur VIII et l'état clinique du patient 30 minutes après la première injection et 3 heures après l'administration d'OBIZUR.

Il faut également surveiller l'activité du facteur VIII juste avant chaque dose ultérieure et 30 minutes après et se référer au tableau ci-dessous pour les niveaux minimums cibles recommandés de facteur VIII.

L'épreuve de coagulation en une étape est celle recommandée pour le facteur VIII car elle a été utilisée pour déterminer l'activité et le taux de récupération moyen d'OBIZUR.

Les données d'efficacité et de sécurité des patients atteints d'hémophilie acquise sont limitées.

Phase initiale

Type d'hémorragie	Activité cible du FVIII (unités par dl ou % de l'activité normale)	Dose initiale (unités par kg)	Dose ultérieure	Fréquence et durée de la posologie ultérieure
Hémorragie légère à modérée du muscle superficiel/pas d'atteinte neurovasculaire et saignement des articulations	> 50%	200	Titrer les doses ultérieures en fonction de la réponse clinique et pour conserver une activité minimale cible du facteur VIII	Dose toutes les 4 à 12 heures, la fréquence peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de l'activité mesurée du facteur VIII
Hémorragie intramusculaire, rétropéritonéale, gastro-intestinale, intracrânienne majeure modérée à sévère	> 80%			

Phase de cicatrisation

Lorsque l'hémorragie a répondu, généralement dans les premières 24 heures, poursuivre le traitement par OBIZUR à une dose qui permet de maintenir l'activité minimale du FVIII à 30-40 % jusqu'au contrôle de l'hémorragie. L'activité sanguine maximale du FVIII ne doit pas excéder 200 %.

La durée du traitement dépend du jugement clinique.

Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans atteint d'hémophilie congénitale, ou dans de rares cas d'hémophilie acquise, n'est actuellement pas approuvée.

Mode d'administration

Voie intraveineuse. Le volume total d'OBIZUR reconstitué doit être administré par voie intraveineuse à une vitesse de 1 à 2 ml par minute. »

L'hémophilie acquise est une maladie hémorragique non héréditaire rare, dû à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII de la coagulation qui diminuent son activité coagulante. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique, du fait du risque hémorragique élevé pouvant engager le pronostic vital.

Cette maladie affecte principalement les personnes âgées (environ 2/3 des cas chez les plus de 60 ans), quel que soit leur sexe. Son incidence annuelle, augmentant avec l'âge, est estimée entre 1 et 1,5 cas par million d'individus.

Le diagnostic est classiquement évoqué cliniquement devant l'apparition de manifestations hémorragiques importantes, spontanées ou secondaires à une intervention chirurgicale, chez un patient n'ayant pas d'antécédent hémorragique connu personnel ou familial. Il est affirmé par un allongement du TCA avec déficit isolé en FVIII, et par l'identification d'anticorps anti-FVIII. Etant donné la population concernée, souvent âgée, la présence d'un traitement antithrombotique peut faire retarder le diagnostic. Dans plus de 50% des cas l'hémophilie acquise est considérée comme idiopathique. Il existe parfois un contexte de maladie auto-immune ou de maladie cancéreuse et dans environ 10% des cas elle survient en post-partum (pronostic plus favorable).

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des ecchymoses localisées ou étendues des membres et/ou du tronc, des hématomes, des hématuries et/ou hémorragies des muqueuses. Plus rarement, il peut s'agir d'hémorragie intra-abdominales, intracérébrales, d'hémarthroses ou d'hémorragies du *post-partum*.

La prise en charge thérapeutique de l'hémophilie acquise repose sur :

- le traitement hémostatique en urgence des syndromes hémorragiques,
- le traitement immuno-suppresseur afin d'éradiquer l'inhibiteur (corticoïdes, cyclophosphamide, rituximab).

Le traitement hémostatique n'est indiqué qu'en cas d'hémorragie active sévère ou d'obligation de procédure invasive avec effraction vasculaire à risque hémorragique, quel que soit le titre d'inhibiteur et l'activité résiduelle du FVIII.

Le traitement de première ligne repose actuellement sur l'utilisation d'un des deux agents court-circuitant l'inhibiteur du FVIII disponibles, l'un à base de facteur VII activé d'origine recombinante (rFVIIa, NOVOSEVEN), l'autre à base de complexe prothrombique activé (aPCC, FEIBA). Ces traitements dits « *by-passant* » peuvent parfois se révéler inefficaces (en cas d'inefficacité de l'un il est recommandé de recourir à l'autre), sont potentiellement thrombogènes, et il n'existe pas de test biologique spécifique pour suivre leur efficacité.

Le besoin médical est donc partiellement couvert.

Pour rappel un FVIII porcin d'origine extractive (HYATE:C) a été disponible en ATU nominative jusqu'en 2004 pour le traitement des hémorragies dans l'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs. Celui-ci a été retiré du marché en raison d'un problème de contamination par un parvovirus.

² Trossaërt M. et Guillet B. Auto-anticorps dirigés contre les FVIII : « Hémophilie acquise ». Disponible sur le site de la Société Française d'hématologie (consulté le 1/09/2016).

http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/HEMOPHILIE_ACQUISE.pdf

³ Collins WP et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. Br J Haematol. 2013; 162: 758-73.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OBIZUR sont les médicaments utilisés pour traiter les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NOVOSEVEN (facteur VII activé recombinant) <i>Novonordisk</i>	Oui	Traitement des accidents hémorragiques et prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes de patients suivants : [...] - chez les patients ayant une hémophilie acquise [...]	21/10/1998	Important	NA.	Oui
FEIBA (concentré de complexe prothrombinique activé) <i>Baxalta</i>	Oui	Ce médicament est indiqué : - [...] - dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII.	30/11/2005	Important	FEIBA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à NOVOSEVEN (ASMR V)	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

► Concentrés de FVIII :

Aucun concentré de FVIII humain (plasmatique ou recombinant) n'a l'AMM dans la prise en charge de l'hémophilie acquise. La stratégie qui vise à administrer de fortes doses de ces concentrés afin de corriger le taux de FVIII en cas d'hémorragie est en pratique très rarement utilisée car inefficace chez de nombreux patients.

En conséquence, ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents d'OBIZUR.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau (NOVOSEVEN, FEIBA) sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui, 01/2016	Indications AMM, patients hospitalisés
Autriche	Oui, 02/2016	Indications AMM, patients hospitalisés
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	Indications AMM, patients hospitalisés
Irlande	En cours	
Danemark	En cours	
Pays-Bas	Oui, 03/2016	Indications AMM, patients hospitalisés
Royaume-Uni	En cours	
Canada		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté les résultats de l'étude 301/301a de phase II/III non contrôlée, de série de cas. Cette étude visait à évaluer l'efficacité et la tolérance d'OBIZUR chez des patients adultes atteints d'hémophilie acquise présentant des hémorragies graves.

Les données issues des études de phase I (101) et II (201) réalisées chez des patients atteints d'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs ne seront pas présentées dans l'avis.

Pour rappel l'AMM d'OBIZUR a été obtenue « sous circonstances exceptionnelles », signifiant qu'en raison de la rareté de la maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur le médicament. L'EMA réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament et si nécessaire le RCP sera mis à jour.

08.1 Efficacité : étude 301/301a

8.1.1 Méthode

	Etude 301/301a
Objectif principal	Evaluer l'efficacité d'OBIZUR dans le traitement des hémorragies graves chez des patients atteints d'hémophilie acquise.
Méthode	Etude multicentrique, prospective, en ouvert, non randomisée, en cohorte unique
Population étudiée	Patients adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints d'hémophilie acquise et souffrant d'un épisode hémorragique grave
Parmi les critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients âgés de 18 ans et plus ;- patients atteints d'hémophilie acquise patients présentant un épisode hémorragique grave, tel qu'évalué par l'investigateur ;- les patients sous antithrombotiques (i.e. clopidogrel ou héparine) pouvaient être inclus si le délai depuis la dernière prise était > à trois demi-vies de l'antithrombotique. <p>A noter que des patients atteints d'hémophile acquise sans hémorragie pouvaient être présélectionnés si considérés éligibles pour l'étude, puis inclus au moment de la survenue de l'épisode hémorragique.</p>

<p>Parmi les critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - épisode hémorragique susceptible de se résoudre spontanément sans traitement ; - utilisation d'un agent hémostatique : facteur VII activé recombinant dans les 3 heures ou concentré de complexe prothrombique activé dans les 6 heures précédant l'administration d'OBIZUR ; - instabilité hémodynamique après transfusion sanguine, réanimation et pharmacologique ou thérapie de pression ; - cause établie de l'hémorragie non corrigible; - inhibiteur anti-FVIII porcin > 20 UB (antécédent ou en cours d'étude) ; - nouvel épisode hémorragique au niveau du site de l'épisode hémorragique initial survenant dans les 2 semaines après l'administration de la dose finale d'OBIZUR, ou nouvel épisode hémorragique au niveau d'un site différent de celui l'épisode initial survenant au cours de la 1^{ère} semaine après l'administration de la dose finale d'OBIZUR; - antécédent de troubles de l'hémostase autres que l'hémophilie acquise ; - hypersensibilité connue aux produits thérapeutiques d'origine porcine ou du hamster.
<p>Traitement</p>	<p>Phase initiale de traitement</p> <p>Tous les patients recevaient une première perfusion d'OBIZUR à une dose fixe de 200 U/kg.</p> <p>Après la dose initiale, l'activité du FVIII était mesurée toutes les 2-3 heures pendant les premières 24 heures. Si l'activité minimale du FVIII requise n'était pas atteinte (prédéfinie dans le protocole sur la base de la sévérité et/ou du type d'hémorragie), des injections à des fréquences et/ou des doses plus élevées étaient réalisées. La dose administrée ne pouvait excéder 400 U/kg toutes les 2 heures (4800 U/kg/24 h) et l'activité maximale du FVIII 200 %.</p> <p>Dans le cas où les mesures consécutives de l'activité sanguine du FVIII indiquaient une baisse $\leq 10\%$ en 4 heures, l'intervalle entre l'échantillonnage pouvait être augmenté à toutes les 4-6 heures.</p> <p>Si l'activité du FVIII restait $\leq 50\%$, même après l'administration de deux doses ou plus d'OBIZUR après l'administration initiale, et si en l'absence de réponse clinique positive, l'arrêt du traitement par OBIZUR et un changement vers un traitement alternatif pouvait être envisagé.</p> <p>Si l'activité du FVIII était $\geq 50\%$, mais qu'aucune réponse clinique n'était observée, le recours à une intervention supplémentaire telle que la chirurgie devait être considéré. <u>Les patients ne répondant pas au traitement étaient sortis de l'étude..</u></p> <p>Le traitement par OBIZUR était maintenu jusqu'au contrôle effectif de l'hémorragie ou était arrêté pour manque d'efficacité (évalué par l'investigateur) ou jusqu'à la sortie du patient de l'étude.</p> <p>Phase de cicatrisation</p> <p>Une fois l'épisode hémorragique initial contrôlé, le patient pouvait continuer à recevoir OBIZUR pour maintenir une activité minimale du FVIII à 30-40 % sans excéder 200 %.</p> <p>L'activité du FVIII et l'état clinique étaient évalués au moins toutes les 24 heures au cours de la phase de cicatrisation et cela jusqu'à la fin du processus de cicatrisation (déterminé par l'investigateur).</p> <p>Phase de suivi</p> <p>Les patients étaient suivis pendant 90 jours (± 7) après la dernière dose de traitement.</p> <p>Les titres d'inhibiteur anti- FVIII humain et porcin étaient mesurés à chaque visite de suivi (J14, 28, 60 et 90 après traitement).</p> <p>Si un nouvel épisode hémorragique nécessitant d'être traité était observé au cours de la période de suivi, le patient était suivi pendant les 90 jours (± 7) après la dernière administration d'OBIZUR nécessaire au traitement de ce nouvel épisode hémorragique.</p> <p>Les épisodes hémorragiques ultérieurs n'étaient éligibles au traitement par OBIZUR seulement si l'hémorragie initiale avait été traitée avec succès.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Proportion d'épisodes hémorragiques graves répondant au traitement par OBIZUR dans les 24 heures après la 1^{ère} administration.</p>

<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères d'efficacité hémostatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion d'épisodes hémorragiques graves contrôlés avec succès ; - Proportion de réponse positive au traitement à différents temps ; - Fréquence, dose totale et nombre total de perfusions d'OBIZUR requis pour contrôler avec succès les épisodes hémorragiques qualifiés ; - Réponse au traitement des épisodes hémorragiques graves ultérieurs. <p>Tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de l'immunogénicité (anticorps anti-FVIII humain, anti-FVIII porcine OBIZUR et anti-BHK), - Tolérance générale. <p>Le protocole prévoyait par ailleurs une évaluation du profil pharmacocinétique d'OBIZUR.</p>																									
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>L'étude 301/301a étant une étude à cohorte unique, l'évaluation de la taille d'échantillon était basée sur la supériorité de la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le taux de réponse dans cette population par rapport à une borne pré-spécifiée.</p> <p>Une revue de la littérature des études réalisées chez des patients atteints d'hémophilie acquise traités par FVIII porcine dérivé du plasma, rFVIIa et aPCC pour des épisodes hémorragiques graves a montré que les taux d'efficacité variaient entre 55 % et 90 % dans les 24 à 72 heures après initiation du traitement.</p> <p>Le bénéfice du traitement par OBIZUR était démontré si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le taux de réponse était $\leq 50\%$, ce qui nécessitait que le taux de réponse de l'échantillon soit $\geq 70\%$.</p> <p>En supposant un taux de réponse positif de 80 % dans l'étude, 50 % comme faible taux de réponse de référence, un risque alpha de 0,05 (test bilatéral), une étude sur 28 épisodes hémorragiques aurait une puissance de plus de 90 % pour tester l'hypothèse nulle que le taux de réponse était égal à 50 % contre l'hypothèse alternative d'un taux de réponse supérieur à 50 %.</p>																									
<p>Méthode d'évaluation de l'efficacité</p>	<p>Taux de réponse positive (critère principal)</p> <p>Une échelle séquentielle basée sur l'évaluation clinique et sur les niveaux d'activité du FVIII était utilisée pour déterminer le taux de réponse (cf. tableau 1).</p> <p>Dans le cas d'une évaluation clinique positive et de taux de FVIII inférieurs aux taux cibles, c'est l'évaluation clinique qui déterminait la réponse au traitement.</p> <p>Tableau 1 : Echelle d'évaluation de la réponse au traitement par OBIZUR</p> <table border="1" data-bbox="440 1355 1441 1803"> <thead> <tr> <th>Evaluation de l'efficacité</th> <th>Contrôle de l'hémorragie</th> <th>Evaluation clinique</th> <th>Taux de FVIII</th> <th>Réponse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Efficace</td> <td>Hémorragie arrêtée</td> <td>Contrôle clinique</td> <td>$\geq 50\%$</td> <td>Positive</td> </tr> <tr> <td>Partiellement efficace</td> <td>Hémorragie réduite</td> <td>Stabilisation clinique ou amélioration, ou autre motif lié à l'hémorragie</td> <td>$\geq 20\%$</td> <td>Positive</td> </tr> <tr> <td>Très peu efficace</td> <td>Hémorragie réduite légèrement ou inchangée</td> <td>Non cliniquement stable</td> <td>$< 50\%$</td> <td>Négative</td> </tr> <tr> <td>Non efficace</td> <td>Hémorragie qui s'aggrave</td> <td>Détérioration clinique</td> <td>$< 20\%$</td> <td>Négative</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Une réponse positive était définie comme un contrôle efficace ou partiellement efficace de l'hémorragie.</u></p> <p>L'évaluation de la réponse était réalisée après chaque administration d'OBIZUR ou au moins toutes les 8 heures pendant les premières 24 heures, au moins toutes les 12 heures de J2 à J5 et au moins toutes les 24 heures à partir de J6.</p> <p>L'analyse du critère principal portait sur les épisodes hémorragiques</p>	Evaluation de l'efficacité	Contrôle de l'hémorragie	Evaluation clinique	Taux de FVIII	Réponse	Efficace	Hémorragie arrêtée	Contrôle clinique	$\geq 50\%$	Positive	Partiellement efficace	Hémorragie réduite	Stabilisation clinique ou amélioration, ou autre motif lié à l'hémorragie	$\geq 20\%$	Positive	Très peu efficace	Hémorragie réduite légèrement ou inchangée	Non cliniquement stable	$< 50\%$	Négative	Non efficace	Hémorragie qui s'aggrave	Détérioration clinique	$< 20\%$	Négative
Evaluation de l'efficacité	Contrôle de l'hémorragie	Evaluation clinique	Taux de FVIII	Réponse																						
Efficace	Hémorragie arrêtée	Contrôle clinique	$\geq 50\%$	Positive																						
Partiellement efficace	Hémorragie réduite	Stabilisation clinique ou amélioration, ou autre motif lié à l'hémorragie	$\geq 20\%$	Positive																						
Très peu efficace	Hémorragie réduite légèrement ou inchangée	Non cliniquement stable	$< 50\%$	Négative																						
Non efficace	Hémorragie qui s'aggrave	Détérioration clinique	$< 20\%$	Négative																						

«initiaux/qualifiants». Les épisodes hémorragiques ultérieurs et les hémorragies non cibles étaient inclus dans l'analyse des critères secondaires.

Episodes hémorragiques contrôlés

Le succès du traitement était défini par le contrôle de l'épisode hémorragique au moment de la dernière administration d'OBIZUR.

Selon le site de l'hémorragie, différents éléments ont été pris en compte pour juger du succès, incluant les pertes sanguines, les taux d'hémoglobine, le recours aux transfusions, l'examen clinique du site ou l'imagerie quand il s'agissait de saignements internes.

8.1.2 Résultats

Population analysée :

Un total de 29 patients uniques a été inclus dans cette étude et traité par OBIZUR. Parmi ces patients :

- 18 (62,1 %) ont terminé l'étude,
- 10 (34,5 %) sont sortis prématurément, notamment 2 en raison de la survenue d'une hémorragie intracrânienne fatale, 1 de l'inefficacité d'OBIZUR et 2 de l'apparition d'inhibiteurs anti-FVIII porcin ;
- Pour 1 patient il n'a pas été possible de déterminer s'il avait terminé l'étude ou non.

Les différentes populations analysées ont été les suivantes :

- la population « Intention de traiter » (ITT, N=29) était composée de tous les patients éligibles inclus dans l'étude, qui ont été traités et dont on disposait de données post-inclusion ; la population « Per Protocole » (PP, N=23) était composée de tous les patients de la population ITT satisfaisant aux critères d'inclusion/exclusion ;
- la population « Pharmacocinétique » (PK, N=9) était composée de tous les patients de la population ITT ayant consenti à réaliser des analyses PK et ayant des échantillons sanguins disponibles pour les mesures du niveau d'activité du FVIII.

A noter qu'il a été établi en cours d'étude qu'un patient inclus n'était pas atteint d'hémophilie acquise. Il a donc été exclu de l'analyse de l'efficacité, ramenant à 28 le nombre de patients évaluable.

Caractéristiques des patients inclus (population ITT) :

Sur les 29 patients inclus dans l'étude, 19 (65,5 %) étaient de sexe masculin. La plupart des patients était d'origine caucasienne (62,1 %, n=18). L'âge moyen était de 70 ans (42-90 ans) et le poids moyen de 73 kg. La grande majorité des patients présentait des antécédents médicaux cardiovasculaires (75,9%) ou de troubles endocriniens et métaboliques (69%).

Pour près de la moitié des patients (n=14), l'hémophilie acquise était connue, avec un délai médian depuis le premier diagnostic de 0,6 mois (0-19 mois). Près de 28% des patients inclus (n=8), avaient un historique de taux d'anticorps anti-FVIII humain > 20 UB et près de 40% (n=11) recevaient un traitement de fond par immunosuppresseurs.

Hémorragies prises en charge :

Les hémorragies ayant conduit à l'inclusion étaient principalement intramusculaires ou articulaires (n=20). Pour les autres la localisation était intracrânienne (1 patient), rétro-péritonéale (1 patient) et périorbitaire (1 patient).

Pour 3 patients, l'hémorragie traitée était survenue après une chirurgie, sans précision sur la localisation.

OBIZUR a été administré en prophylaxie pré-opératoire (chirurgie planifiée) chez 2 patients.

Présence d'anticorps anti-FVIII porcin à l'inclusion :

Des anticorps anti-FVIII porcins ont été détectés à l'inclusion (0,8 – 29 UB) chez 10 patients parmi les 28 éligibles. Bien que les critères de non-inclusion incluaient un taux d'anticorps anti-FVIII porcin > 20 UB, un patient présentant un taux supérieur (29 UB) a été maintenu dans l'étude.

► **Traitements concomitants :**

L'administration concomitante de rFVII activé (rFVII a, NOVOSEVEN) ou de concentré de facteur prothrombique (aPCC, FEIBA) n'était pas permise, sauf en cas d'échec d'OBIZUR ou après sortie de l'étude.

A noter cependant que 38% des patients inclus (n=11) avaient reçu un traitement hémostatique par rFVIIa et/ou aPCC et/ou acide tranexamique avant l'administration OBIZUR (d'après les critères de non-inclusion : délai >3h pour NOVOSEVEN ou > 6h pour FEIBA).

Par ailleurs la majorité des patients (93,1%) a reçu une thérapie immunosuppressive pendant l'étude, traitement destiné à éradiquer des inhibiteurs.

► **Critère principal d'évaluation :**

Vingt-quatre heures après l'administration initiale d'OBIZUR tous les patients (population ITT, n=28) ont eu une réponse positive au traitement par OBIZUR, telle que définie par le protocole (traitement efficace ou partiellement efficace).

L'analyse statistique prédéfinie permet d'accepter d'hypothèse d'un taux de réponse positive à OBIZUR supérieur à 50 % ($p < 0,001$).

Aucun patient n'a été considéré comme non répondeur au traitement (réponse faiblement efficace ou non efficace) par OBIZUR 24 heures après l'administration de la dose initiale.

► **Critères secondaires d'évaluation :**

Episodes hémorragiques contrôlés avec succès :

Pour 24 des 28 patients (86 %) l'épisode hémorragique qualifiant a été traité avec succès par OBIZUR. Le résultat a été comparable dans la population PP (87%).

Selon l'appréciation de l'investigateur, les 4 cas d'échec ont été liés à :

- l'apparition d'anticorps anti-FVIII porcin (n=1),
- l'inefficacité d'OBIZUR (n=1),
- la dégradation de l'état clinique après 26h de traitement pour une hémorragie intracérébrale, ayant conduit à la sortie de l'étude (n=1),
- la survenue d'un sepsis et d'une cholangite ayant conduit à la sortie de l'étude (n=1).

L'épisode qualifiant des 4 patients présentant un fort titre⁴ d'anticorps anti-FVIII porcin à l'inclusion a été considéré comme contrôlé par l'investigateur.

Parmi les patients ayant reçu OBIZUR en première intention (n=17), à savoir ceux qui n'avaient pas reçu d'autre traitement antihémorragique (FEIBA, NOVOSEVEN, acide tranexamique) juste avant OBIZUR, le taux de contrôle a été de 94% (n=16/17). Le taux de contrôle chez les patients ayant reçu OBIZUR en seconde ligne a été de 73% (n=8/11).

Réponse positive au traitement en fonction du temps après la première administration :

Tous les patients n'ont pas été évalués à chacun des temps d'observation prévus (8h, 16h et 24h après le début du traitement).

Sur les 21 patients de la population ITT évalués 8 heures après l'administration initiale, vingt (95,2%) patients ont eu une réponse positive au traitement par OBIZUR. Après 16 heures, 100 % des patients évalués (n=19/19) rapportaient une réponse positive au traitement.

Quantité d'OBIZUR nécessaire au contrôle de l'hémorragie :

Chez les 25 patients pour lesquels l'épisode hémorragique qualifiant a été contrôlé, la dose médiane nécessaire jusqu'au contrôle a été de 1637 U/kg (100 à 12194 U/kg) et la dose moyenne de 2 683 U/kg, avec une médiane de 13 injections (2 à 57), sur une durée médiane de 6 jours.

Au cours des premières 24 heures, la dose totale médiane administrée a été de 493 U/kg, avec une médiane de 3 perfusions.

⁴ Titre de 10 UB/mL pour 2 patients, 15 UB/mL pour 1 patient et 29 UB pour 1 patient.

La dose reçue, la fréquence des perfusions, ainsi que la durée de traitement ont été très variables selon les patients.

Les 4 patients qui présentaient un fort titre⁴ d'anticorps anti-FVIII porcin à l'inclusion ont été parmi ceux ayant reçu les doses les plus élevées d'OBIZUR au cours de l'étude (entre 5 350 U/kg et 12 194 U/kg). Ces patients ont reçu entre 25 et 58 perfusions sur une durée totale de traitement comprise entre 9 et 16 jours. Au cours des 24 premières heures, ces patients ont reçu entre 32 000 et 170 000 U.

Réponse au traitement des épisodes hémorragiques graves ultérieurs:

Trois patients ont rapporté un nouvel épisode hémorragique grave ultérieur à l'épisode qualifiant qui a été traité par OBIZUR. Un seul épisode a pu être contrôlé.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données de tolérance issues de l'étude 301/301a

Un total de 264 événements indésirables (EI) a été rapporté chez 27 patients au cours de l'étude. La majorité de ces événements indésirables était d'intensité faible (50,4 %) ou modérée (37,9 %).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la constipation (12 patients, 41,4 %), la diarrhée (7 patients, 24,1 %), l'hypokaliémie (7 patients, 24,1 %), l'anémie (6 patients, 20,7 %) et l'œdème périphérique (6 patients, 20,7 %).

Huit événements indésirables non graves survenus chez 4 patients ont été considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés au traitement par OBIZUR :

- hypotension (n=1) ;
- constipation (n=1) ;
- occlusion du dispositif d'injection (n=2 chez un même patient) ;
- hypofibrinogénémie (n=1) ;
- changement d'état mental (n=1) ;
- anticorps anti OBIZUR (n=2).

Tous ces événements étaient d'intensité faible et modérée.

Événements indésirables graves :

Trente-trois événements indésirables graves ont été rapportés chez 13 patients (44,8 %) au cours de l'étude. Pour 7 patients ces événements indésirables ont conduit au décès.

Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été pneumonie (n=3, 10,3%), sepsis (n=2, 6,9%) et hémorragie intracrânienne (n=2, 6,9%).

Tous ont été considérés comme non liés (n=28) ou probablement non liés (n=5) à OBIZUR.

Décès :

Un total de 7 décès a été rapporté au cours de l'étude : 5 décès survenus au cours de l'étude et 2 décès après la sortie prématurée de l'étude. Tous ces décès ont été considérés comme non liés à OBIZUR. Les événements indésirables ayant entraîné le décès ont été :

- sepsis (n=1, à J7) ;
- insuffisance rénale (n=1, à J5) ;
- mycose systémique (n=1, à J8) ;
- sepsis/cholangite (n=1, à J2) ;
- hémorragie intracrânienne (n=2, à J1 et J5) ;
- hémorragie gastro-intestinale (n=1, à J2).

Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement :

Trois patients (10,3%) ont arrêté prématurément le traitement en raison d'un EI :

- un patient en raison d'une hémorragie intracrânienne ayant conduit au décès,
- deux patients en raison d'anticorps anti-OBIZUR (lié au traitement).

Evénements thrombotiques :

L'occlusion d'un cathéter central à insertion périphérique est survenue à deux reprises chez un même patient. L'investigateur a considéré ces événements comme possiblement liés à OBIZUR. Néanmoins la thrombose n'a pas été confirmée par imagerie, mais uniquement suggérée par la re-perméabilisation suite à l'administration d'activateur du plasminogène tissulaire (t-PA).

Immunogénicité :

Parmi les 19 patients qui n'avaient pas d'anticorps anti-facteur VIII porcin à l'inclusion, cinq (25%) en ont développé pendant l'exposition à OBIZUR (0,6-108 UB). Chez deux de ces patients, le contrôle de l'épisode hémorragique n'était pas considéré comme positif par l'investigateur.

Il a été observé une augmentation des titres chez 2 des 10 patients pour qui des anticorps anti-FVIII porcin avaient été détectés à l'inclusion.

Deux patients ayant répondu positivement au traitement à 24h sont sortis de l'étude en raison de la présence d'anticorps anti-OBIZUR.

Aucun patient n'a développé d'anticorps contre les protéines de cellules rénales de hamsters nouveau-nés.

8.2.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a présenté des données américaines de pharmacovigilance sur la période du 23 octobre 2014 au 22 avril 2016.

Au total 4 observations de pharmacovigilance ont été rapportées (6 événements indésirables graves) :

- décès sans cause identifié (n=1) ;
- augmentation de la réponse thérapeutique et du taux de FVIII (n=1) ;
- diminution du taux de FVIII (n=1) ;
- masse au niveau du tractus biliaire (n=1) ;
- embolies multiples (n=1).

8.2.3 Plan de gestion des risques

OBIZUR fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) résumé ci-après.

Tableau 2 : Risques identifiés, potentiels et informations manquantes visées dans le PGR

Risques identifiés importants	Risques potentiels importants	Informations manquantes
Anticorps inhibiteurs dirigés contre OBIZUR	Hypersensibilité et réactions allergiques à la substance active, à l'un des excipients ou aux protéines BHK Manque d'efficacité due à la présence d'anticorps inhibiteurs neutralisant dirigés contre OBIZUR Evénements de type thrombotique Complications liées au cathéter Erreurs de dosage administré	Absence de données sur femme enceinte et allaitante ou sur la fertilité Données insuffisantes chez les patients < 18 ans Données insuffisantes sur l'utilisation d'OBIZUR chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs

Un registre et une étude européenne prospective non-interventionnelle seront mis en place dans le cadre du PGR (cf.08.4 programme d'études).

Au-delà des mentions du RCP, le plan de minimisation des risques prévoit l'élaboration d'une brochure et d'une vidéo à destination des professionnels de santé présentant le calcul des doses et les modalités de reconstitution du produit.

8.2.4 Données du RCP

► Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

« Développement d'anticorps inhibiteurs

[...]

On ne dispose pas d'informations cliniques sur le développement d'anticorps inhibiteurs contre OBIZUR après administration répétée. Par conséquent, OBIZUR doit être administré uniquement lorsqu'il est considéré comme cliniquement nécessaire. Les purpuras cutanés extensifs ne requièrent pas nécessairement de traitement.

[...]

Des taux élevés et constants de facteur VIII dans le sang peuvent prédisposer à des événements thromboemboliques. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire préexistante et les personnes âgées sont particulièrement à risque.

Si un cathétérisme veineux est requis, le risque de complications liées au cathéter, telles qu'une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte. [...] »

► Effets indésirables :

Le RCP mentionne « Test positif pour les anticorps inhibiteurs contre le facteur VIII de séquence porcine » comme seul effet indésirable d'OBIZUR, dont la fréquence est estimée $\geq 1/100$.

Il est également précisé qu'une hypersensibilité ou des réactions allergiques, pouvant se transformer en anaphylaxie sévère, sont possibles avec OBIZUR.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance d'OBIZUR dans le traitement des épisodes hémorragiques graves chez des patients adultes atteints d'hémophilie acquise ont été évaluées dans une étude de phase II/III prospective non contrôlée de faible effectif.

Les hémorragies prises en charge étaient majoritairement musculaires ou articulaires, chez des patients âgés en moyenne de 70 ans. Pour deux patients, OBIZUR a été administré en prophylaxie pré-opératoire d'un geste planifié.

A 24 heures de la première administration d'OBIZUR, une réponse positive au traitement a été observée chez l'ensemble des 28 patients inclus (traitement jugé efficace ou partiellement efficace sur la base d'éléments cliniques et de l'activité du FVIII). Pour 86% des patients, l'épisode hémorragique initial a été contrôlé (résolu).

Les doses d'OBIZUR et les fréquences d'administration ont été très variables selon les patients. Le contrôle de l'hémorragie a nécessité une dose médiane de 1637 U/kg d'OBIZUR (150 à 12194 U/kg) et de 13 (1-57) injections, sur une durée médiane de 6 jours.

Près d'un quart des patients inclus sont décédés pendant ou peu après l'étude, principalement en raison d'un événement hémorragique ou infectieux. Tous ces décès ont été considérés comme non liés à OBIZUR par l'investigateur.

Des anticorps anti-FVIII porcine se sont développés chez 25% des patients qui n'en présentaient pas à l'inclusion. Il a été observé une augmentation des titres chez 2 des 10 patients pour qui des anticorps anti-FVIII porcine avaient été détectés à l'inclusion.

Deux occlusions de cathéter ont été rapportées chez un même patient (non confirmés par imagerie), sans que le lien avec OBIZUR ne puisse être totalement exclu.

On ne dispose pas d'étude ayant comparé OBIZUR à FEIBA ou NOVOSEVEN.

Points de discussion :

- Près de 30% des patients avaient reçu FEIBA, NOVOSEVEN ou de l'acide tranexamique juste avant l'administration d'OBIZUR. Le taux de contrôle des hémorragies chez ces patients n'est pas apparu supérieur à celui observé chez les patients ayant reçu OBIZUR en première intention.
- Les taux d'activité du FVIII en réponse au traitement ont été très variables selon les patients. Pour une proportion importante les taux observés ont été supérieurs à 200% (limite recommandée par le protocole). Ainsi, au cours des 24 premières heures, 25% des patients ont eu un pic compris entre 400 et 700% et près de 60% entre 200 et 400%. Après 24h, pour la majorité (75%) des patients l'activité est restée inférieure à 200%.
- L'apparition d'anticorps anti-FVIII porcin suite à l'administration d'OBIZUR, qui a concerné 25% des patients, pourrait compromettre son efficacité lors d'un nouveau traitement ultérieur. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer ce risque.
- Quatre patients présentant un fort titre d'inhibiteurs anti-FVIII porcin avant initiation du traitement (10UB/mL, 15UB/mL et 29UB/mL) ont été traités efficacement par OBIZUR. Ces patients ont été parmi ceux ayant reçu les doses les plus élevées au cours de l'étude (entre 5 350 U/kg et 12 194 U/kg), notamment au cours des 24 premières heures.
- En raison du faible nombre de patients évalués, les données ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'efficacité d'OBIZUR en fonction de la localisation de l'hémorragie.

08.4 Programme d'études

En raison du peu de données cliniques disponibles chez les patients avec hémophilie acquise, dans le cadre de l'AMM le laboratoire s'est engagé à mettre en place :

- o **un registre** des patients atteints d'hémophilie acquise et traités par OBIZUR afin de collecter et analyser les données d'efficacité et de tolérance à court et long terme relatives ;
- o **une étude européenne prospective non-interventionnelle** pour évaluer la tolérance, le profil immunologique ainsi que l'efficacité d'OBIZUR en vie réelle. La date de disponibilité du rapport final n'est pas connue ;

Une étude PASS observationnelle visant à évaluer la tolérance et à décrire les facteurs liés à la tolérance, l'utilisation et l'efficacité d'OBIZUR dans l'hémophilie acquise est en cours aux Etats-Unis.

Une étude clinique internationale de phase III évaluant OBIZUR dans le traitement péri-opératoire des chirurgies dans l'hémophile A congénitale avec inhibiteur a débuté en 2016. Il s'agit d'une étude interventionnelle en ouvert, sur une durée de 2 ans, prévue pour inclure 10 patients adultes hémophiles sévères ou modérément sévères avec inhibiteurs devant subir un acte chirurgical.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique des syndromes hémorragiques dans l'hémophilie acquise doit être rapide car engageant le pronostic vital du patient.

En cas de syndrome hémorragique sévère, deux options thérapeutiques peuvent être envisagées :

- l'utilisation d'agent court-circuitant l'inhibiteur du FVIII : facteur VIIa (NOVOSEVEN) ou complexe prothrombique (FEIBA),
- l'utilisation de concentrés de FVIII à dose élevée visant à normaliser le taux de FVIII circulant. Cette stratégie, dont l'efficacité est limitée quand le titre de l'inhibiteur est élevé et qui est inefficace chez de nombreux patients, est en pratique rarement utilisée.

Les recommandations² préconisent l'utilisation des agents court-circuitant l'inhibiteur en première intention.

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 et il est possible que les patients non répondeurs à l'un le soient à l'autre. Ces traitements exposent à un risque thrombotiques et il n'existe pas de test biologique spécifique pour suivre leur efficacité, ce qui peut exposer à des sous- ou surdosages.

Place d'OBIZUR dans la stratégie thérapeutique

OBIZUR est un traitement de première intention des épisodes hémorragiques graves chez les patients atteints d'hémophilie acquise.

Selon un avis d'expert, on peut s'interroger sur l'intérêt de traiter les patients par OBIZUR en présence d'un titre élevé d'anticorps anti-FVIII porcin (saturation de l'inhibiteur difficile, nécessité de fortes doses et de nombreux dosages pour suivre la réponse au traitement qui est peu prévisible). Chez ces patients, le recours à un agent by-passant (FEIBA ou NOVOSEN) plutôt qu'à OBIZUR devrait être envisagé. Il n'y a en effet pour le moment pas d'argument justifiant une attitude thérapeutique différente de celle habituellement appliquée dans l'hémophilie A congénitale en présence d'un taux élevé d'inhibiteurs.

Par rapport aux agents « by-passant », dont le suivi de l'efficacité repose uniquement sur la réponse clinique, OBIZUR présente l'avantage de permettre également un suivi biologique par la mesure de l'activité du facteur VIII. Le traitement par OBIZUR nécessite un suivi régulier des taux de facteur VIII circulants pendant toute la durée du traitement. Il convient de mesurer ces taux juste avant et 30 minutes après chaque administration (cf. RCP). La posologie et la fréquence d'administration doivent être adaptées sur ces résultats et sur la réponse clinique du patient.

Le principal inconvénient d'OBIZUR, déjà connu pour le précédent FVIII porcin d'origine plasmatique disponible, est le risque de résistance au traitement du fait de la présence d'anticorps anti-FVIII porcin. Ce risque apparaît faible lors d'une première exposition (peu de réactivité croisée des auto-anticorps anti-FVIII humain avec le FVIII porcin), mais pourrait être accru lors d'un traitement ultérieur (25% des patients sans anticorps anti-FVIII porcin à l'inclusion en ont développé en cours d'étude). Le RCP souligne qu'en l'absence d'informations cliniques sur le développement d'anticorps inhibiteurs contre OBIZUR après administration répétée, OBIZUR doit être administré uniquement lorsqu'il est considéré comme cliniquement nécessaire.

Une attention particulière doit être prêtée aux possibles événements thrombotiques, déjà observés avec les agents dits by-passants, en particulier chez les personnes âgées et celles atteintes de pathologies cardiovasculaires. Ce risque étant accru en cas de taux élevés et constants de facteur VIII circulant, il est important de maintenir ces taux dans les limites recommandées dans le RCP.

Pour rappel, contrairement à FEIBA et NOVOSEVEN, OBIZUR n'a pas l'AMM en prophylaxie des saignements avant une intervention chirurgicale, ni en cas d'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs.

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'hémophilie acquise est une maladie rare, engageant le pronostic vital. Deux populations prédominent dans les cas observés d'hémophilie acquise : les sujets âgés de plus de 60 ans (2/3 des cas) et les femmes en post-partum. Dans 70% des cas, l'hémophilie acquise peut se manifester par des complications hémorragiques dont la mortalité associée s'élèverait entre 5 et 10%.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, les agents court-circuitant l'inhibiteur du FVIII (facteur VII activé d'origine recombinante et complexe prothrombique activé).

► OBIZUR est un traitement de première intention des épisodes hémorragiques graves chez les patients atteints d'hémophilie acquise. En présence d'un titre élevé d'anticorps anti-FVIII porcin, le recours à un agent by-passant (FEIBA ou NOVOSEVEN) plutôt qu'à OBIZUR devrait être envisagé.

► **Intérêt de Santé Publique :**

Compte-tenu de l'absence de données permettant d'estimer l'impact d'OBIZUR sur des critères de santé publique (réduction de la morbi-mortalité, modification de l'organisation des soins) par rapport aux autres traitements disponibles (FEIBA, NOVOSEVEN), OBIZUR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OBIZUR 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.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'efficacité d'OBIZUR pour contrôler les hémorragies dans une étude de série de cas sur 28 patients,
- de la possibilité d'un suivi biologique fondé sur la mesure de l'activité du FVIII,
- mais des incertitudes sur le risque de développer des anticorps anti-FVIII porcin sous OBIZUR et leur impact sur la réponse à un traitement ultérieur,
- et des données cliniques encore limitées, notamment du profil de tolérance peu documenté,

La Commission considère qu'OBIZUR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle de prise en charge des hémorragies graves chez les patients atteints d'hémophilie acquise (cf. paragraphe 6).

010.3 Population cible

La population cible d'OBIZUR est définie par les patients adultes ayant une hémophilie acquise par autoanticorps anti-FVIII devant être pris en charge pour un épisode hémorragique grave.

Données de la littérature :

Peu d'études ont été réalisées pour évaluer précisément l'incidence de l'hémophilie acquise. Les estimations les plus récentes estiment son incidence entre 1 et 1,5 cas par million d'individus⁵, ce qui représenterait entre 50 et 75 nouveaux patients adultes par an.

Environ 70 % des patients atteints d'hémophilie acquise présentant un épisode hémorragique nécessiteraient un traitement hémostatique⁶, soit entre 35 et 55 patients.

Données du PMSI :

Le laboratoire a déposé une étude réalisée à partir du PMSI. Une extraction de l'ensemble des séjours de patients adultes entre 2012 et 2014 comportant un code « Hémophilie Acquise » et au cours desquels ont été administrés FEIBA et/ou NOVOSEVEN a été réalisée. Selon l'année, l'analyse a permis d'isoler entre 52 et 71 patients par an.

Au vu de ces éléments, la population cible d'OBIZUR peut être estimée entre 35 et 70 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La Commission considère que le seul dosage disponible est mal adapté aux conditions de prescription recommandées, particulièrement dans un contexte d'urgence thérapeutique, en raison du nombre important de flacons à reconstituer nécessaire au traitement (30 flacons pour la perfusion initiale chez un patient de 70 kg et jusqu'à plusieurs centaines par 24 heures selon le contexte clinique).

Elle souhaiterait la mise à disposition de présentations plus adaptées aux posologies recommandées.

⁵ Janbain M et al. Acquired hemophilia A: emerging treatment options. J Blood Med 2015; 6: 143-50.

⁶ Collins PW et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood 2007;109: 1870-7.