

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

12 décembre 2018

vonicoq alfa (facteur von Willebrand recombinant humain)**VEYVONDI 650 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant de 5 ml + dispositif de reconstitution (CIP : 34009 550 574 3 7)

VEYVONDI 1300 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant de 10 ml + dispositif de reconstitution (CIP : 34009 550 574 4 4)

Laboratoire SHIRE FRANCE

Code ATC	B02BD10 (facteur von Willebrand)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« VEYVONDI est indiqué chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de von Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou n'est pas indiqué pour - le traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale - la prévention des saignements d'origine chirurgicale. VEYVONDI ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 31/08/2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière ATU de cohorte octroyée le 24/08/2018 dans les indications suivantes : « Adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de von Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué pour le traitement des hémorragies. VONVENDI ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A ni dans la prévention et le traitement des saignements d'origine chirurgicale. »
Classification ATC	2018 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres hémostatiques B02BD Facteur de coagulation sanguine B02BD10 Facteur von Willebrand

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription aux collectivités de la spécialité VEYVONDI, à base de vonicog alfa, facteur von Willebrand recombinant purifié humain (FVWr)¹.

VEYVONDI est indiqué chez les patients adultes atteints de la maladie de von Willebrand (MvW) pour le traitement et la prévention des saignements d'origine chirurgicale ainsi que le traitement à la demande des hémorragies en dehors d'un contexte chirurgical, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou n'est pas indiqué.

Une spécialité à base de FVW seul hautement purifié est actuellement disponible (WILFACTIN). A la différence de VEYVONDI, ce FVW déjà disponible :

- est d'origine plasmatique,
- est autorisé en pédiatrie à partir de l'âge 6 ans,
- est indiqué pour la prophylaxie à long terme des saignements.

Les autres indications de l'AMM sont superposables pour ces deux spécialités.

Il existe par ailleurs d'autres spécialités associant un FVW d'origine plasmatique et un facteur VIII (FVIII) de la coagulation indiqués pour le traitement et la prévention des saignements chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, y compris dans un contexte chirurgical. Le choix d'administrer du FVW seul ou associé à un FVIII dépendra du contexte clinique.

A noter que VEYVONDI a fait l'objet d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 24 Aout 2018 dans le cadre des ruptures d'approvisionnement de WILFACTIN, uniquement pour le traitement à la demande des hémorragies (contexte chirurgical non concerné).

¹ Cette spécialité contient uniquement des traces de facteur VIII de coagulation recombinant humain ($\leq 0,01$ UI de FVIII/UI de FVW: RCo), déterminées par le dosage chromogénique du facteur VIII (FVIII) de la Pharmacopée européenne.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« VEYVONDI est indiqué chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de von Willebrand (MvW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou n'est pas indiqué pour

- le traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale,
- la prévention des saignements d'origine chirurgicale.

VEYVONDI ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A. »

04 POSOLOGIE

« La posologie et la fréquence d'administration sont laissées à l'appréciation du médecin et doivent être adaptées à chaque patient en fonction de son poids, du type et de la sévérité des épisodes de saignement/de l'intervention chirurgicale, sur la base d'une surveillance des paramètres cliniques et biologiques appropriés. La dose, déterminée en fonction du poids corporel, peut nécessiter un ajustement chez les patients en surcharge ou en insuffisance pondérale.

De façon générale, 1 UI/kg de poids corporel (FVW:RCo/VEYVONDI/vonicog alfa) fait augmenter le taux plasmatique de FVW:RCo de 0,02 UI/ml (2 %).

L'hémostase ne peut pas être garantie tant que l'activité du facteur VIII coagulant (FVIII:C) n'a pas atteint au moins 0,4 UI/ml (≥ 40 % de l'activité normale). En fonction des taux initiaux de FVIII:C des patients, une seule perfusion de FVWr conduira, dans la majorité des cas, à une augmentation de plus de 40 % de l'activité du FVIII:C endogène dans les 6 heures qui suivent la perfusion, avec un maintien de ce taux jusqu'à 72 heures après celle-ci. La posologie et la durée du traitement dépendent de l'état clinique du patient, du type et de la sévérité du saignement et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C. Si le taux plasmatique initial de FVIII:C du patient est < 40 % ou n'est pas connu et chaque fois que l'hémostase doit être corrigée rapidement, comme dans le traitement d'une hémorragie aiguë, d'un traumatisme sévère ou en cas d'une intervention chirurgicale en urgence, il est nécessaire d'administrer un facteur VIII recombinant avec la première perfusion de VEYVONDI, afin d'obtenir un taux plasmatique hémostatique de FVIII:C.

Toutefois, s'il n'est pas nécessaire de parvenir à une augmentation immédiate du taux de FVIII:C ou si le taux initial est suffisant pour assurer l'hémostase, le médecin peut décider de ne pas co-administrer de FVIIIr au moment de la première perfusion de VEYVONDI. En cas de saignement ou d'intervention chirurgicale majeurs nécessitant des perfusions fréquentes et répétées, il est conseillé de surveiller le taux de FVIII:C, afin de décider si le FVIIIr doit être administré lors des perfusions ultérieures et d'éviter une augmentation excessive du taux de FVIII:C.

Traitement des épisodes de saignement (traitement à la demande)

Début du traitement

La première dose de VEYVONDI doit être comprise entre 40 et 80 UI/kg de poids corporel. Il convient d'obtenir des concentrations de substitution de FVW:RCo $> 0,6$ UI/ml (60 %) et de FVIII:C $> 0,4$ UI/ml (40 %). Le Tableau 1 fournit les recommandations posologiques pour le traitement des hémorragies mineures et majeures.

Pour contrôler correctement le saignement, VEYVONDI doit être administré avec du facteur VIII recombinant si les concentrations de FVIII:C sont < 40 % ou ne sont pas connues. Le calcul de la dose de FVIIIr doit se baser sur la différence entre la concentration plasmatique initiale de FVIII:C du patient et la concentration plasmatique maximale souhaitée de FVIII:C pour parvenir à une concentration plasmatique appropriée de FVIII:C, correspondant à une récupération moyenne approximative de 0,02 (UI/ml)/(UI/kg). Il faut d'abord administrer la dose complète de VEYVONDI, puis celle du FVIIIr dans les 10 minutes qui suivent.

Calcul de la dose : Dose de VEYVONDI [UI] = dose [UI/kg] x poids [kg]

Perfusions ultérieures :

Une dose de 40 à 60 UI/kg de VEYVONDI doit ensuite être perfusée toutes les 8 à 24 heures, en respectant les intervalles posologiques indiqués dans le Tableau 1, ou selon l'état clinique du patient. Dans les épisodes de saignements majeurs, il convient de maintenir des concentrations minimales de FVW:RCo supérieures à 50 % aussi longtemps que nécessaire. Les études cliniques montrent qu'après substitution du FVW, les taux de FVIII endogène restent normaux ou près de la normale aussi longtemps que VEYVONDI est administré.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour le traitement des hémorragies mineures et majeures

Hémorragie	Dose initiale ^a (UI de FVW:RCo/kg de poids corporel)	Doses suivantes
Mineure (épistaxis, saignement buccal, ménorragie p. ex.)	40 à 50 UI/kg	40 à 50 UI/kg toutes les 8 à 24 heures (ou aussi longtemps que l'état clinique le nécessite)
Majeure ^b (épistaxis réfractaire ou sévère, ménorragie, saignement gastro-intestinal, traumatisme du système nerveux central, hémarthrose ou hémorragie traumatique p. ex.)	50 à 80 UI/kg	40 à 60 UI/kg toutes les 8 à 24 heures pendant 2 à 3 jours environ (ou aussi longtemps que l'état clinique le nécessite)

^a Si un FVIIIr est administré, consulter la notice du FVIIIr pour connaître les instructions de reconstitution et d'administration.

^b Un saignement peut être considéré comme majeur si une transfusion de concentré de globules rouges est requise ou potentiellement indiquée, ou si le saignement survient dans un site anatomique critique (hémorragie intracrânienne ou gastro-intestinale p. ex.)

Prévention des saignements/hémorragies et traitement dans le cas d'une intervention chirurgicale non urgente

Avant l'intervention chirurgicale :

Chez les patients dont la concentration de FVIII est inadéquate, une dose de 40 à 60 UI/kg de VEYVONDI doit être administrée 12 à 24 heures avant de commencer l'intervention non urgente (dose préopératoire) afin d'assurer une concentration préopératoire endogène de FVIII d'au moins 0,4 UI/ml pour une chirurgie mineure et au moins 0,8 UI/ml pour une chirurgie majeure.

Pour la prévention des saignements excessifs en cas de chirurgie programmée, dans les 3 heures qui précèdent tout acte chirurgical, les concentrations de FVIII:C doivent être évaluées. Si les concentrations de FVIII:C sont au niveau des concentrations cibles recommandées de :

- au moins 0,4 UI/ml pour une chirurgie mineure et buccale et
- au moins 0,8 UI/ml pour une chirurgie majeure

une dose de VEYVONDI seul doit être administrée dans l'heure qui précède l'acte chirurgical.

Si les concentrations de FVIII:C ne sont pas aux valeurs cibles recommandées, le FVIIIr doit être administré en plus du vonicog alfa pour augmenter les concentrations de FVW:RCo et de FVIII:C dans l'heure qui précède la procédure. Veuillez consulter le **Tableau 2** pour connaître les concentrations cibles recommandées de FVIII:C. La dose varie selon les concentrations de FVW et de FVIII du patient, le type et la sévérité du saignement attendu.

Tableau 2 : Pics des concentrations plasmatiques cibles recommandées de FVW:RCo et de FVIII:C à obtenir avant la chirurgie pour la prévention de saignements excessifs pendant et après une intervention chirurgicale

Type de chirurgie	Concentration plasmatique maximale cible de FVW:RCo	Concentration plasmatique maximale cible de FVIII:C ^a	Calcul de la dose de FVW:RCo (devant être administrée dans l'heure qui précède la chirurgie) (UI de FVW:RCo requise)
Mineure	0,50 - 0,60 UI/ml	0,40 - 0,50 UI/ml	Δ^b FVW:RCo x PC (kg)/RP ^c
Majeure	1 UI/ml	0,80 - 1 UI/ml	Δ^b FVW:RCo x PC (kg)/RP ^c

^a L'administration de FVIIIr supplémentaire peut être nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales cibles recommandées de FVIII:C. Les recommandations posologiques doivent être basées sur la récupération progressive (RP).

^b Δ = concentration plasmatique maximale cible de FVW:RCo – concentration plasmatique initiale de FVW:RCo.

^c RP = récupération progressive mesurée chez le patient. Si la RP n'est pas connue, prendre en compte une valeur de RP de 0,02 UI/ml par UI/kg.

Pendant et après l'intervention chirurgicale :

Pendant l'intervention chirurgicale, les concentrations plasmatiques de FVW:RCo et de FVIII:C doivent être contrôlées et le traitement de substitution per- et postopératoire doit être adapté à chaque patient en fonction des résultats pharmacocinétiques, de l'intensité et de la durée du problème hémostatique et des normes de soins de l'établissement. En règle générale, la fréquence d'administration de VEYVONDI pour la substitution postopératoire doit être comprise entre 2 fois par jour et toutes les 48 heures. Veuillez consulter le Tableau 3 pour connaître les recommandations concernant les doses d'entretien suivantes.

Tableau 3 : Creux des concentrations plasmatiques cibles recommandées de FVW:RCo et de FVIII:C et durée minimale de traitement pour les doses d'entretien suivantes dans la prévention des saignements excessifs après une intervention chirurgicale.

Type de chirurgie	FVW:RCo Concentration plasmatique maximale cible		FVIII:C Concentration plasmatique maximale cible		Durée minimale de traitement	Fréquence d'administration
	Jusqu'à 72 heures après l'intervention	Plus de 72 heures après l'intervention	Jusqu'à 72 heures après l'intervention	Plus de 72 heures après l'intervention		
Mineure	≥ 0,30 UI/ml	-	> 0,40 UI/ml	-	48 heures	Toutes les 12-24 h/tous les 2 jours
Majeure	> 0,50 UI/ml	> 0,30 UI/ml	> 0,50 UI/ml	> 0,40 UI/ml	72 heures	Toutes les 12-24 h/tous les 2 jours

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VEYVONDI chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

La maladie de von Willebrand (VW) est une maladie de transmission génétique autosomique, le plus souvent dominant.

Le trait commun à toutes les formes de cette maladie est l'existence d'un déficit quantitatif et/ou qualitatif en facteur de VW. Il s'agit d'une maladie hémorragique causée par un défaut génétique de la concentration, de la structure ou de la fonction du facteur de VW. Cette affection se caractérise par une grande hétérogénéité à la fois dans sa présentation clinique, biologique et moléculaire.

La sévérité des signes hémorragiques de la maladie de von Willebrand dépend du type de la maladie. La classification reconnaît 6 types différents de la maladie, dont 3 grands types :

- le type 1, lié à un déficit quantitatif partiel. Ce déficit quantitatif peut être lié à une sécrétion anormale ou à une clairance accélérée du facteur de VW. Les patients sont pour la plupart asymptomatiques ou présentent des saignements mineurs comme des ecchymoses, un saignement des gencives, une épistaxis ou un saignement prolongé après une coupure. Ils peuvent présenter des hémorragies graves lorsqu'ils s'exposent à un risque hémorragique comme une chirurgie ou un traumatisme ;
- le type 2, lié à un déficit qualitatif (altération de sa structure), subdivisé en quatre principaux variants moléculaires : 2A, 2B, 2M et 2N. Il est caractérisé par des hémorragies spontanées ou provoquées par un traumatisme de la peau (saignement prolongé après coupure, ecchymoses) ou des muqueuses (épistaxis, gingivite, ménorragie et hémorragies de la délivrance, hémorragies digestives) ;
- le type 3, forme la plus sévère, est caractérisé par un déficit quantitatif quasi-total en facteur de VW. Il touche moins de 5% des patients ayant la maladie de von Willebrand. Les patients ont des taux de facteur de VW < 5 UI/dL et des taux de FVIII < 10 UI/dL. Ils présentent des hémorragies cutanéomuqueuses sévères et récurrentes et, comme les hémophiles, des hémarthroses et des hématomes profonds qui ne sont que rarement observés dans les autres types de la maladie de VW. Certains patients (3 à 9,5%) peuvent développer des allo anticorps anti-facteur de VW responsables de l'inefficacité du traitement substitutif et pouvant être à l'origine de réactions anaphylactiques lors de ce traitement.

Le diagnostic de la maladie de VW est complexe et repose sur la confrontation d'éléments cliniques et biologiques. La caractérisation du type de maladie de VW, primordiale pour adapter la prise en charge thérapeutique, est possible grâce à une combinaison appropriée de tests biologiques.

L'administration de FVW vise à corriger les anomalies de l'hémostase, à deux niveaux :

- le FVW intervient en tant que médiateur de l'adhésion plaquettaire au niveau des lésions vasculaires et joue un rôle dans l'agrégation plaquettaire,
- le FVW a un rôle protecteur vis-à-vis du FVIII en s'y liant et en retardant ainsi sa dégradation.

L'administration de concentré de facteur von Willebrand (FVW) est proposée lorsque la desmopressine ne peut être utilisée⁵. Le choix entre l'administration d'un concentré de FVW seul

² Veyradier A, Goudemand J. Recommandations du Centre national de référence de la maladie de Willebrand. *Hématologie* 2014;20:3-5.

³ Site internet de la CoMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles). Maladie de Willebrand.

⁴ Leebeek FWG, Eikenboom JCG. Von Willebrand's Disease. Review Article. *N Engl J Med* 2016;375:2067-80.

⁵ La desmopressine est un analogue structural de l'hormone antidiurétique naturelle. Son administration induit notamment la libération du FVW cellulaire, ce qui permet une correction transitoire du déficit. Un test thérapeutique à la desmopressine doit être systématiquement réalisé lorsque le diagnostic de maladie de VW est porté (en l'absence de contre-indication). Cela s'applique aux patients pour lesquels le type de la maladie est en faveur d'une efficacité potentielle du médicament (type 1 et type 2, même si dans ce dernier cas l'efficacité est plus douteuse). Les type 3 ont une synthèse quasi nulle de facteur de VW, la desmopressine est donc inefficace.

et un concentré associant facteur von Willebrand et facteur VIII repose sur le contexte clinique et sur le degré d'urgence de la normalisation de l'hémostase.

L'injection de FVW seul induit une remontée progressive du taux de FVIII:C qui atteint son maximum dans un délai de 6 à 12 heures. L'injection de FVW seul ne permet donc pas de corriger immédiatement le taux de FVIII:C. Lorsqu'une correction rapide de l'hémostase est nécessaire, il est donc nécessaire de co-administrer un facteur VIII associé au FVW, pour obtenir rapidement un taux de FVIII:C suffisant pour assurer l'hémostase. Il est rappelé que des taux élevés de facteur de VW représentent un risque de thrombose. Dans certaines situations, le traitement par facteur de FVW seul est préférable (ex. prophylaxie au long cours)^{6,7}.

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

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

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

Pour le traitement des hémorragies ainsi que la prévention et le traitement des saignements d'origine chirurgicale lorsque la desmopressine est inefficace ou non indiquée, il est actuellement possible d'utiliser soit WILFACTIN (à base de FVW seul, d'origine plasmatique), soit une spécialité associant FVW et FVIII. Le choix entre l'administration d'un FVW seul et d'un FVW associé à un FVIII dépendra du contexte clinique

Dans les situations requérant l'administration conjointe de FVW et de FVIII, le besoin est actuellement couvert par WILTSART, VONCENTO, EQWILATE ou WILFACTIN + concentré de FVIII. Dans les situations nécessitant un traitement par FVW seul⁸, le besoin est partiellement couvert par la spécialité WILFACTIN, compte tenu des possibles tensions d'approvisionnement^{6,7} et des risques potentiels de transmission d'agents infectieux pour les médicaments dérivés du sang. Dans ces situations il persiste donc un besoin médical à disposer d'alternatives à base de FVW seul qui seraient aussi efficace que WILFACTIN et avec un profil de tolérance amélioré.

⁶ Propositions d'utilisation des concentrés de facteur Willebrand en période de tension d'approvisionnement du concentré de facteur Willebrand plasmatique LFB (Wilfactin). 27 février 2018. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/768358ecd96f63b0af99f2c4b8363bf2.pdf

⁷ Mise à disposition en France de la spécialité WILFACTIN 100 UI/mL et WILLFACT, poudre et solvant pour solution perfusion, format 1000 UI/10mL, destinée préalablement à des marchés exports. 27 février 2018. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/77037324789483f3041fed14d29e0abd.pdf.

⁸ Pour rappel VEYVONDI n'a pas l'AMM pour la prophylaxie à long terme.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique (Oui/non)	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
WILFACTIN (FVW) <i>LFB Biomédicaments</i>	Oui	Patients ≥ 6 ans : traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans la maladie de Willebrand quand la desmopressine est inefficace ou contre-indiquée. WILFACTIN ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A.	14/01/2004 (inscription)	Important	ASMR V par rapport au FACTEUR DE WILLEBRAND LFB	Oui
VONCENTO (FVW + FVIII, 1:2,4) <i>CSL Behring</i>	Non	Patients ≥ 12 ans : traitement des épisodes hémorragiques ou prévention et traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué.	28/05/2014 (inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge actuelle de la maladie de von Willebrand	Oui
		Prophylaxie des épisodes hémorragiques de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué (quel que soit l'âge).	08/06/2016 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport au comparateur cliniquement pertinent (WILFACTIN, chez les patients d'âge ≥ 6 ans)	Oui
		Patients < 12 ans : traitement des épisodes hémorragiques ou prophylaxie et traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué.	08/06/2016 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport au comparateur cliniquement pertinent (WILFACTIN et/ou WILSTART)	Oui
WILSTART (FVW + FVIII) <i>LFB Biomédicaments</i>	Oui	Phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand quand le traitement par la desmopressine est inefficace ou contre-indiqué (quel que soit l'âge) WILSTART ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie.	11/02/2004 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'association FACTANE + FACTEUR DE WILLEBRAND LFB	Oui

EQWILATE (FVW + FVIII) OCTAPHARMA France	Oui	Prophylaxie et traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand (MVW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.	11/07/2018 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge la maladie de von Willebrand	Oui
--	-----	--	-----------------------------	-----------	---	-----

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les spécialités mentionnées dans le tableau sont tous des comparateurs cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

En dehors de l'Europe, VEYVONDI a une AMM aux Etats-Unis dans des indications superposables à l'AMM européenne.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les principales données d'efficacité et de tolérance de VEYVONDI dans la maladie de von Willebrand sont issues de 2 études de phase III non comparatives ayant inclus un total de 52 adultes :

- étude 071001 (n=37) : évaluation dans le traitement à la demande des hémorragies ;
- étude 071101 (n=15) : évaluation dans la prévention et le traitement des saignements d'origine chirurgicale.

S'agissant de l'étude de phase I (étude 070701) d'escalade de doses, qui a inclus 28 patients, seules les données de tolérance seront prises en compte dans le présent avis.

Les données de pharmacocinétique issues de ces études ne seront pas détaillées.

08.1 Efficacité

8.1.1 Traitement à la demande des hémorragies : étude 071001⁹

8.1.1.1 Principaux éléments de méthode

Type de l'étude	Étude clinique de phase 3, ouverte, multicentrique (30 centres dans 15 pays)
Objectifs de l'étude	Évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité du vonicog alfa (rFVW) seul ou associé à du rFVVIII dans le traitement des épisodes hémorragiques, chez des adultes atteints d'une forme sévère de la maladie de von Willebrand de tout type.
Principaux critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">- Diagnostic de MVW de type 1, de type 2A, de type 2B, de type 2N, de type 2M, de type 3 (taux de FVW:Ag \leq 3 IU/dL) ou MVW de forme sévère avec des antécédents de thérapies de substitution par des concentrés de FVW pour traiter un saignement ;- \geq 18 ans et au plus 65 ans ;- \geq 1 saignement documenté nécessitant une thérapie de substitution par FVW dans les 12 mois précédents l'inclusion ;- score de Karnofsky \geq 60%. Principaux critères de non-inclusion : pseudo-von Willebrand ou autre trouble de la coagulation héréditaire ou acquis ; antécédents ou présence d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le FVW ; antécédents ou d'anticorps inhibiteurs du FVIII ; antécédents de type thromboembolique ; maladie cardiovasculaire (classes 1-4 de la NYHA).

⁹ Gill J, Castaman G, Windyga J, et al. Hemostatic efficacy, safety and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. 2015. Blood; 126(17):2038-46.

<p>Critère de jugement principal d'efficacité</p>	<p>Critère principal d'efficacité : nombre de patients en succès de traitement.</p> <p>L'efficacité hémostatique était évaluée sur une échelle qualitative à 4 points, une fois le saignement résolu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Excellente : 1 - Bonne : 2 - Modérée : 3 - Nulle : 4 <p>Ce score était basé sur une comparaison du nombre estimé prospectivement de perfusions nécessaires pour traiter les épisodes hémorragiques, évalué par l'investigateur, et du nombre de perfusions réellement administrées.</p> <p>Le nombre estimé de perfusions nécessaires pour contrôler l'épisode hémorragique selon son type et sa localisation anatomique devrait être déterminé et individualisé par l'investigateur.</p> <p>Le succès du traitement était défini comme le contrôle de l'épisode hémorragique et un score d'efficacité moyen <2,5 pour le traitement d'un épisode hémorragique. Si le sujet présentait un seul épisode hémorragique, le score pour ce saignement était utilisé.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Parmi les critères secondaires figuraient notamment la tolérance (développement d'anticorps anti-rFVW et événements thrombotiques notamment).</p>
<p>Groupes de traitement</p>	<p>L'étude comportait deux parties :</p> <ul style="list-style-type: none"> - partie A : les patients étaient répartis dans 4 bras. Une évaluation de l'efficacité clinique de VEYVONDI était prévue pour les patients des bras 1, 2 et 4. Il n'y avait pas randomisation entre ces 3 bras. - partie B : les patients traités à la demande dans la partie A étaient éligibles à la partie B pour continuer ce traitement pour 6 mois supplémentaires, soit un total de 12 mois dans l'étude. <p>Durant la phase de traitement à la demande, du rFVIII était co-administré avec la dose initiale de VEYVONDI si besoin afin d'atteindre un taux de FVIII de 40%. Les doses suivantes de VEYVONDI devaient être administrées seules tant que les taux de FVIII étaient maintenus. Les doses administrées étaient individualisées selon le contexte clinique et les résultats de laboratoire.</p> <p>Le diagramme illustre la structure de l'étude en deux parties, A et B. Les groupes de traitement sont numérotés 1 à 4. Les points de perfusion (PK) sont indiqués. Les boîtes orange représentent des périodes de 6 mois de traitement. Les boîtes bleues indiquent les traitements administrés à différents points de perfusion (PK1, PK2).</p>
<p>Statistiques</p>	<p>Sur la base de 20 sujets traités, l'étude présentait une puissance de 86% pour rejeter l'hypothèse nulle (H_0 : taux de succès $p \leq 0,65$). Le traitement était considéré efficace si la limite inférieure de l'IC90% du taux de succès $> 65\%$.</p> <p>L'analyse principale ne prenait pas en compte les saignements digestifs. Ceux-ci étaient pris en compte dans une analyse de sensibilité.</p> <p>L'efficacité a été évaluée pour l'ensemble des patients ayant reçu VEYVONDI quelle que soit la dose et que ce soit seul ou associé à un rFVIII.</p>

8.1.1.2 Résultats

Population analysée

Au total 37 patients inclus ont reçu VEYVONDI dans le cadre de cette étude, en majorité des patients (n=29/37, 78,4%) avec une MVW de type 3. L'âge médian à l'inclusion était de 37 ans. Avant leur inclusion, la majorité des patients étaient exclusivement traités à la demande (n=28/37, 75,7%), 16,2% (n=6/37) recevaient un traitement prophylactique uniquement et 8,1% (n=3/37) une combinaison des deux.

Description des saignements

Parmi les 37 patients traités par VEYVONDI, 22 patients ont eu une évaluation de l'efficacité selon l'échelle de score prédéfinis¹⁰, définissant la population FAS pour l'analyse principale.

Un total de 193 épisodes hémorragiques ont été rapportés chez ces 22 patients sur la durée de l'étude (partie A et B), atteints pour la plupart d'une MVW de type 3 (n=17/22).

La majorité des saignements était d'origine spontanée (86%) et muqueuse (55,4%) ou articulaire (30,6%). Six saignements digestifs ont été rapportés. Les saignements muqueux ont touché essentiellement le tractus nasopharyngé n=(42), le tractus génital de la femme (n=32) ainsi que la cavité buccale (n=26). Sur les 193 épisodes hémorragiques, 26 (13,5%) étaient d'origine traumatique, et 1 (0,5%) était de cause inconnue.

Cent vingt-deux (63,2%) épisodes hémorragiques ont été considérés comme mineurs, 62 (32,1%) comme modérés et 7 (3,6%) comme majeurs ou sévères.

Critère de jugement principal

Le critère principal de jugement était le « taux de succès du traitement » des saignements, défini comme un score moyen d'efficacité <2,5 prenant en compte tous les épisodes hémorragiques traités par VEYVONDI seul ou associé à un FVIII durant la période d'étude.

Le taux de patients en succès du traitement était de 100% (IC90% :84,7-100,0 et IC95% : 81,5-100,0) pour les saignements pour lesquels l'évaluation du nombre d'injections de FVW était réalisée de façon prospective, et en excluant les saignements digestifs (n=18 patients). En incluant les saignements digestifs (n=20 patients), le taux de succès était de 95% (IC 95%: 75,1 - 99,9).

Le rapport d'étude mentionne un taux de contrôle des saignements « excellent » ou « bon » pour 100% des saignements, quels que soient la localisation, la cause ou la sévérité des épisodes hémorragiques et le type de MVW.

Analyses complémentaires du CHMP

Lors de son évaluation, le CHMP a effectué des analyses complémentaires en requalifiant l'efficacité hémostatique du traitement de 4 épisodes hémorragiques des muqueuses initialement jugée comme « excellente » (n=3) et « bonne » (n=1) en « modérée » (n=3) et « nulle » (n=1) en raison de l'administration d'une dose prophylactique supplémentaire de VEYVONDI le jour suivant le contrôle de l'épisode hémorragique sévère/majeur d'origine muqueuse chez 3 patients. Sur la base de ces requalifications, le taux de patients en succès de traitement pour les saignements analysés de façon prospective et incluant les saignements digestifs (n=20 patients) était de 95,0% (IC95% : 75,1 - 99,9). Le CHMP a considéré que cette analyse devrait être considérée comme analyse principale.

L'analyse des critères secondaires d'évaluation montrait que la proportion d'épisodes hémorragiques traités par le produit à l'étude (incluant les saignements digestifs) avec une efficacité « excellente » ou « bonne » était de 97,7% (n=127/130) (IC95% : 93,4 – 99,5). S'agissant des 7 épisodes de saignements sévères/majeurs, l'efficacité a été jugée excellente pour 4 d'entre eux (57,1%) et modérée pour les 3 autres (42,9%).

Les différentes analyses additionnelles réalisées ont conforté les résultats de l'analyse principale, avec une limite inférieure de l'IC 95% du taux de succès au moins égale à 0,70.

¹⁰ aucun saignement pour 7 patients et évaluation pharmacocinétique uniquement pour 8 autres patients.

8.1.2 Prévention et traitement des saignements d'origine chirurgicale : étude 071101

8.1.2.1 Principaux éléments de méthode

Etude 071101 ¹¹	
Type de l'étude	Etude de phase III, prospective, en ouvert, non contrôlée, non randomisée, multicentrique
Objectifs de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance de VEYVONDI (rFVW) seul ou associé à un rFVIII (octocog alfa) dans le cadre d'interventions chirurgicales programmées, chez les patients adultes atteints d'une maladie de Von Willebrand sévère de tout type.
Principaux critères de sélection	Les critères principaux d'inclusion de sélection étaient identiques à ceux de l'étude 071001, à l'exception du critère d'inclusion sur le score de Karnofsky.
Critère de jugement principal d'efficacité	Évaluation globale de l'efficacité hémostatique réalisée par l'investigateur 24 heures après la dernière injection périopératoire de VEYVONDI ou lors de la visite à J14, selon la première éventualité. Celle-ci était évaluée sur une échelle qualitative à 4 points : « excellente », « bonne », « modérée » ou « nulle », en comparant l'hémostase intra/post-opératoire obtenue avec VEYVONDI avec ou sans FVIIIr à celle attendue chez un patient dont l'hémostase est normale. L'efficacité hémostatique était évaluée par type d'intervention chirurgicale et par type de MVW.
Critères d'évaluation secondaires	Parmi les critères secondaires figuraient notamment la tolérance (développement d'anticorps anti-rFVW et événements thrombotiques notamment).
Traitement reçu	Les sujets ayant une intervention chirurgicale programmée faisaient l'objet d'une évaluation pharmacocinétique sur 72 heures. L'intervention devait avoir lieu dans les 42 jours suivant la perfusion de VEYVONDI pour l'évaluation pharmacocinétique. Une dose de 40 à 60 UI/kg de VEYVONDI était administrée 12 à 24 heures avant l'intervention afin d'atteindre les concentrations cibles de FVIII prédéfinies selon le type d'intervention. Une dose de charge était ensuite administrée dans l'heure précédant l'intervention. Le rFVIIIr était administré en fonction des concentrations de FVIII:C obtenues 3 heures avant l'intervention. La récupération progressive du FVW et du facteur VIII a été utilisée pour fixer la dose initiale et les doses suivantes. La dose de charge conforme au protocole était basée sur les concentrations de FVW:RCO mesurées avant la dose préopératoire administrée 12 à 24 heures avant l'intervention.
Taille de l'échantillon	La taille d'échantillon d'au moins 15 patients devant subir un total de 15 interventions chirurgicales (dont 10 chirurgies majeures) se basait sur des recommandations de l'EMA pour les études cliniques des produits dérivés des facteurs de Willebrand plasmatiques (CPMB/BPWG/220/02).
Méthode d'analyse des résultats	L'efficacité a été évaluée pour l'ensemble des patients ayant reçu VEYVONDI quelle que soit la dose et que ce soit seul ou associé à un rFVIII. Les résultats portant sur le critère principal étaient descriptifs, sous forme de pourcentage de patients pour chaque catégorie d'efficacité (« excellente », « bonne », « modérée » et « nulle »). Les estimations et intervalles de confiance bilatéraux étaient calculés par un test de Clopper-Pearson avec un niveau de confiance de 90% pour le taux de patients dont l'efficacité globale était jugée comme « excellente » ou « bonne ». L'analyse d'efficacité primaire était effectuée sur la population Full Analysis Set (FAS).

8.1.2.2 Résultats

Population analysée

Au total 24 patients ont été inclus (consentement éclairé), dont :

- 15 (62,5%) patients ayant reçu VEYVONDI seul ou avec un rFVIII et pour lesquels au moins une évaluation de l'hémostase était disponible (population FAS),
- 15 (62,5%) patients ayant reçu VEYVONDI seul ou avec un rFVIII et pour lesquels une évaluation globale de l'efficacité hémostatique par l'investigateur dans les 24 heures après la

¹¹ Peyvandi F, Mamaev A, Wang JD et al. Etude non publiée. Phase 3 Study of Recombinant von Willebrand Factor in Patients With Severe von Willebrand Disease Who Are Undergoing Elective Surgery. J Thromb Haemost. 2018 Oct 25.

dernière administration de produit à l'étude ou à la visite de fin d'étude était disponible (population Per-Protocole),

- 14 patients (58,3%) ont terminé l'étude sans arrêt du traitement à l'étude et un seul patient a retiré son consentement après avoir reçu le traitement.

L'âge médian de la population analysée (n=15, population FAS) était de 40 ans (20 à 70 ans), avec 53% de femmes et 80% de patients d'origine caucasienne.

Près de la moitié des patients (n=8/15, 53,3%) étaient atteints d'une maladie de Willebrand de type 3. Trois patients (n=3/15 ; 20%) avaient une maladie de type 1, deux (n=2/15 ; 13,3%) une maladie de type 2A, un une maladie de type 2B et un une maladie de type 2M.

L'intervention chirurgicale programmée était majeure pour la majorité des patients (n=10/15, 66,7%), mineure pour 4 patients et buccale pour 1 patient. Dans près de la moitié des cas (n=7/15, 46,7%) l'intervention concernait un site musculo-squelettique. Pour 3 patients l'intervention concernait la sphère buccale, pour 2 patients le tractus digestif, pour 2 patients le tractus rhinopharyngé et pour 1 patient la sphère génitale.

Critère de jugement principal

L'efficacité hémostatique globale de VEYVONDI, seul ou associé à un FVIII, a été considérée comme « excellente » ou « bonne » chez les 15 patients inclus (IC90% : 81,9-100) : efficacité « excellente » chez 11 patients (73,3%) et « bonne » chez 4 patients (26,7%).

L'efficacité hémostatique globale a notamment été jugée « excellente » :

- chez les 4 patients (n=4/4 ; 100%) ayant subi intervention chirurgicale mineure et chez 7 patients (n=7/10 ; 70%) ayant subi intervention chirurgicale majeure,
- chez 7 patients (n=7/8 ; 87,5%) ayant une maladie de von Willebrand de type 3 et pour au moins 50% des patients atteints d'une autre forme de la maladie.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues du RCP

Le profil de tolérance de VEYVONDI présenté ci-après tel que mentionné dans son RCP (rubrique 4.8 Effets indésirables) est basé sur les données cliniques issues des trois études ayant inclus un total de 80 patients (deux études de phase III : 071001 et 071101, une étude de phase I : 070701).

« Résumé du profil de sécurité

Pendant le traitement par VEYVONDI, les effets indésirables suivants peuvent survenir : hypersensibilité ou réactions allergiques, événements thromboemboliques, formation d'inhibiteur contre le FVW. »

Effets indésirables

Est présenté ci-après le tableau récapitulatif des effets indésirables signalés dans les essais cliniques avec VEYVONDI, issu du RCP. Les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Récapitulatif des effets indésirables signalés dans les essais cliniques avec VEYVONDI dans la maladie de von Willebrand

Classe de systèmes d'organes (CSO) selon MedDRA	Effet indésirable par terme préféré (TP)	Catégorie de fréquence par sujet	Nombre et fréquence par sujets (N=80) n (%)
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	Fréquent*	3 (3,75)
	Vertige	Fréquent	2 (2,50)
	Dysgueusie	Fréquent	1 (1,25)
	Tremblement	Fréquent	1 (1,25)
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent	1 (1,25)
Affections vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Fréquent	1 (1,25)
	Hypertension	Fréquent	1 (1,25)
	Bouffée de chaleur	Fréquent	1 (1,25)
Affections gastro-intestinales	Vomissement	Fréquent	3 (3,75)
	Nausées	Fréquent	3 (3,75)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit généralisé	Fréquent	2 (2,50)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gêne thoracique	Fréquent	1 (1,25)
	Paresthésie au site de perfusion	Fréquent	1 (1,25)
Investigations	Onde T inversée à l'électrocardiogramme	Fréquent	1 (1,25)
	Fréquence cardiaque augmentée	Fréquent	1 (1,25)

*fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/10$

**Fréquence par sujet : nombre total de sujets présentant l'EI (lié et non lié), divisé par le nombre total de sujets (N) et multiplié par 100.

Description des effets indésirables d'intérêt

Thrombose veineuse profonde (TVP)

« Au cours des essais cliniques, un cas de thrombose veineuse profonde (TVP) cliniquement asymptomatique a été signalé chez un sujet de l'étude chirurgicale ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de la hanche.

En outre, un cas de TVP post-commercialisation a été rapporté spontanément chez un patient âgé. »

Hypersensibilité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure : angioedème, brûlures et picotements douloureux au site de perfusion, frissons, bouffées congestives, rhinoconjonctivite, urticaire généralisée, céphalées, éruption urticarienne, hypotension, léthargie, nausées, impatiences, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, sibilances) peuvent survenir et parfois évoluer en anaphylaxie (y compris un choc).

Dans de très rares cas, des anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le facteur von Willebrand peuvent apparaître chez les patients souffrant de la maladie de von Willebrand, notamment de type 3. Si de tels inhibiteurs apparaissent, la réaction peut se manifester par une réponse clinique inadéquate. L'apparition de ces anticorps peut être en lien étroit avec une hypersensibilité ou des réactions anaphylactiques. Par conséquent, chez les patients présentant une hypersensibilité ou des réactions anaphylactiques, la présence d'un inhibiteur doit être recherchée. »

Thrombogénicité

Il existe un risque de survenue d'événements thromboemboliques, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques cliniques ou biologiques connus, y compris des taux faibles d'ADAMTS13. Par conséquent, les patients à risque doivent être surveillés afin de détecter les premiers signes de thrombose, et des mesures prophylactiques anti-thromboemboliques doivent être instaurées conformément aux recommandations et norme de soins actuelles. »

« *Immunogénicité* »

L'immunogénicité de VEYVONDI a été évaluée dans des essais cliniques par la recherche d'anticorps neutralisants contre le FVW et le FVIII, ainsi que d'anticorps dirigés contre le FVW, la furine, les protéines ovariennes de hamster chinois (CHO) et les IgG de souris. Aucun anticorps neutralisant anti-FVW humain ou anticorps neutralisant anti-FVIIIr humain n'est apparu sous traitement. Sur les 80 patients ayant reçu VEYVONDI en péri-opératoire au cours d'études cliniques, un seul a développé des anticorps anti-FVW apparus sous traitement, suite à une intervention chirurgicale pour laquelle aucun événement indésirable ni manque d'efficacité hémostatique n'a été signalé. Aucun anticorps dirigé contre des impuretés telles que la furine recombinante, les protéines de CHO ou les IgG de souris n'a été observé après le traitement par VEYVONDI. »

« *Effets indésirables observés après commercialisation* »

Comme ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament. L'effet indésirable le plus fréquent après commercialisation signalé en association avec le traitement par FVWr/vonicog alfa comprend la « réaction liée à la perfusion » (RLP) cliniquement manifestée par les symptômes suivants : tachycardie, bouffées congestives, éruption cutanée, dyspnée, et vision trouble. Dans les 2 cas post-commercialisation spontané signalé, les symptômes se sont résolus. »

8.2.2 Plan de gestion des risques (PGR)

Le tableau suivant présente la synthèse du PGR :

Risques importants identifiés	- Réactions d'hypersensibilité - Evénements thromboemboliques
Risques importants potentiels	- Formation d'anticorps neutralisant
Informations manquantes importantes	- Données cliniques insuffisantes sur l'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Données cliniques insuffisantes sur l'utilisation chez le sujet âgé

8.2.3 Données issues de la pharmacovigilance

VEYVONDI est commercialisé aux Etats-Unis depuis août 2016. Le nombre estimé de patients traités au 31 décembre 2017 était de 654, avec un total de 11 666 850 UI distribuées. Les données de pharmacovigilance présentées par le laboratoire couvrent la période de décembre 2015 à Juin 2018 (rapport n°10). Sur cette période, un total de 26 événements indésirables (EI) a été rapporté, dont 11 graves avec notamment 2 cas de TVP, 2 cas de réactions anaphylactiques, 1 cas d'augmentation du rythme cardiaque, 1 cas de dyspnée, 1 cas de décoloration de la peau, 1 cas de trouble de la vision, 1 cas d'hyperémie oculaire, 1 cas d'érythème et 1 cas de vision troublée. A noter que 2 cas d'utilisation hors AMM ont été rapportés.

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de VEYVONDI repose essentiellement sur deux études de phase III non comparatives, ayant évalué son efficacité seule ou associée à un FVIII chez des adultes atteints d'une forme sévère de la maladie de von Willebrand.

L'efficacité de ce FVW recombinant pour traiter à la demande les saignements survenant en dehors d'un contexte chirurgical a été évaluée dans le cadre de l'étude 071001. Cette évaluation a porté sur 22 des 37 patients inclus et traités par VEYVONDI seul ou en association à un rFVIII. Seules des analyses pharmacocinétiques étaient prévues pour les 15 autres patients inclus.

Un total de 193 épisodes hémorragiques a été rapporté chez ces 22 patients, atteints pour la plupart d'une MVW de type 3 (n=17/22). La majorité des saignements était d'origine spontanée (86%), touchant les muqueuses (55,4%) ou les articulations (30,6%).

Le critère de jugement principal était le taux de succès du traitement, défini comme un score moyen d'efficacité < 2,5 selon une échelle qualitative prédéfinie basée sur le nombre d'injections nécessaire au contrôle du saignement (efficacité excellente : 1 point, bonne : 2 points, modérée : 3 points, nulle : 4 points). Différentes analyses ont été réalisées, notamment en incluant ou non les saignements digestifs, ou après requalification par le CHMP de l'efficacité hémostatique pour certains épisodes hémorragiques. D'après l'analyse principale réalisée par le CHMP, le taux de succès du traitement était de 95% (IC95% : 75,1-99,9). Les différentes analyses disponibles, notamment celles présentées dans le rapport d'étude, ont été concordantes pour démontrer l'efficacité de VEYVONDI administré seul ou avec un FVIII (borne inférieure de l'IC supérieur à 0,65). S'agissant des 7 épisodes de saignements sévères/majeurs, l'efficacité a été jugée excellente pour 4 d'entre eux (57,1%) et modérée pour les 3 autres (42,9%) qui concernaient des muqueuses.

L'efficacité de VEYVONDI pour traiter et prévenir les saignements dans un contexte de chirurgie programmée a été évaluée au cours de l'étude 071101. Parmi les 24 patients inclus, quinze (62,5%) ont reçu VEYVONDI, seul ou avec un rFVIII. Tous ont eu une évaluation globale de l'efficacité hémostatique conformément au protocole. Les patients étaient âgés en moyenne de 40 ans et près de la moitié (n=8/15) était atteint d'une maladie de Willebrand de type 3. Dans les 2/3 des cas, il s'agissait d'une intervention chirurgicale considérée comme majeure.

L'efficacité hémostatique globale de VEYVONDI, seul ou associé à un rFVIII, a été considérée comme « excellente » ou « bonne » chez les 15 patients inclus dans l'analyse (IC90% : 81,9-100) : efficacité « excellente » chez 11 patients (73,3%) et « bonne » chez 4 patients (26,7%). L'efficacité a notamment été jugée « excellente » chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale mineure (n=4/4), chez 7 des 10 patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure et chez 7 des 8 patients ayant une maladie de von Willebrand de type 3.

Le profil de tolérance figurant au RCP a été établi à partir des données à court terme recueillies sur un faible nombre de patients (n=80) inclus dans les deux études de phase III et une 3^{ème} étude de phase I. Les effets indésirables potentiels ou identifiés avec VEYVONDI sont ceux déjà connus pour le FVW ou les autres facteurs de coagulation à savoir une hypersensibilité, des réactions allergiques, des événements thromboemboliques et la formation d'inhibiteur contre le FVW et contre le FVIII. Un cas de thrombose veineuse profonde (TVP) a été rapporté dans le cadre des essais cliniques (chirurgie de la hanche), et 2 autres cas dans le cadre de la pharmacovigilance. Aucun anticorps inhibiteur anti-FVW humain ou anti-rFVIII humain n'est apparu dans les études. Des données à plus long terme sont nécessaires et seront recueillies dans la cadre du suivi de pharmacovigilance et des études à venir, afin de mieux qualifier ces risques. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après commercialisation aux Etats-Unis a été la réaction liée à la perfusion, avec les symptômes cliniques tachycardie, bouffées congestives, éruption cutanée, dyspnée et vision trouble.

VEYVONDI n'a pas été évalué et n'est donc pas indiqué pour la prophylaxie au long cours des saignements.

Aucune étude n'a comparé l'efficacité et la tolérance cliniques de VEYVONDI à ses alternatives. A noter que ce FVW recombinant et le FVW d'origine plasmatique des spécialités alternatives disponibles ne sont pas bioéquivalents.

L'impact supplémentaire de VEYVONDI sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie par rapport aux alternatives n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, VEYVONDI n'apporte qu'une réponse partielle au besoin de santé médical mal couvert identifié dans les situations requérant un traitement par facteur von Willebrand seul.

08.4 Programme d'études

Le plan de pharmacovigilance prévoit la réalisation de l'étude observationnelle (non requise par l'EMA) visant à collecter des données d'efficacité et de tolérance en conditions réelles d'utilisation. Un rapport intermédiaire est attendu pour Q2 2019 et le rapport final pour 2022.

Le développement en prophylaxie à long terme est en cours avec les résultats d'études de phase III attendus fin 2019 pour la population adulte et fin 2020 en pédiatrie (études 071301 et 071102).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de substitution par facteur von Willebrand (FVW) s'inscrit dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de la maladie de von Willebrand chez qui la desmopressine est inefficace ou contre indiquée, c'est à dire principalement en cas de maladie de type 2 et 3 et chez certains patients atteints de la maladie de von Willebrand de type 1 (moins de 10%). En pratique, lors du diagnostic, un test à la desmopressine est donc réalisé pour déterminer si le sujet est répondeur ou non.

L'administration de facteur von Willebrand permet de corriger les troubles de l'hémostase observés chez les patients ayant un déficit en facteur von Willebrand, notamment en corrigeant de façon différée le déficit associé en facteur VIII. Administré par voie intraveineuse, le facteur von Willebrand se fixe au facteur VIII endogène et évite sa dégradation rapide en le stabilisant. L'administration de facteur von Willebrand seul (produit contenant du facteur von Willebrand mais à faible teneur en facteur VIII) normalise les taux de FVIII:C avec un délai de quelques heures après la première injection. L'administration d'une préparation contenant un concentré de FVW + FVIII permet de normaliser les taux de FVIII:C immédiatement après la première perfusion.

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

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

Les recommandations européennes¹² publiées en 2013 indiquent qu'un traitement prophylactique au long cours avec des concentrés associant FVW et FVIII ou un concentré de facteur von Willebrand dépourvu de FVIII peut être envisagé chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie de von Willebrand et présentant des hémorragies récurrentes localisés à des sites critiques (hémorragies gastro-intestinales, hémarthroses, épistaxis récurrents chez les enfants). Toutefois, des études prospectives sont encore nécessaires pour préciser l'intérêt de l'utilisation en prophylaxie au long cours par rapport au traitement à la demande.

Au Royaume-Uni, les recommandations¹³ publiées en 2014 mentionnent l'intérêt de mettre en place un traitement prophylactique avec 2 à 3 injections par semaine de facteur von Willebrand chez les enfants atteints de la maladie de von Willebrand de type 3 en cas d'hémorragies affectant des articulations, comme dans la prise en charge de l'hémophilie A. Ces recommandations

¹² Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J on behalf of the European Group on von Willebrand disease (EUVWD). Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013;98: 667-74

¹³ Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United-Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br Haematol* 2014; 167: 453-65.

mentionnent l'intérêt de la mise en place précoce du traitement prophylactique, avant l'âge de 5 ans pour prévenir le développement d'arthropathies.

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

En cas de contre-indication ou d'inefficacité de la desmopressine, les médicaments actuellement utilisés sont WILFACTIN, à base de FVW seul (doit être associé à du facteur VIII pour la première injection), et les associations de Facteur von Willebrand et de facteur VIII. Le choix entre un concentré de FVW seul et un concentré associant FVW et FVIII repose sur le contexte clinique et sur le degré d'urgence de la normalisation de l'hémostase.

Si les niveaux d'activité plasmatique attendus pour le facteur VIII ou le FVW ne sont pas atteints après l'administration du facteur de substitution, si l'hémorragie n'est pas contrôlée malgré l'administration d'une dose appropriée, ou en cas de réaction anaphylactique, un test de recherche d'inhibiteurs du facteur de substitution (FVIII, FVW) doit être effectué.

Les patients recevant un traitement prolongé par FVW/FVIII devront bénéficier d'une surveillance étroite des taux plasmatiques de FVIII:C afin d'en éviter l'augmentation excessive, susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques.

Place de VEYVONDI dans la stratégie thérapeutique

VEYVONDI, spécialité à base de FVW recombinant seul, représente un traitement de 2^{ème} intention dans le traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale et la prévention des saignements d'origine chirurgicale chez les patients adultes atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque la desmopressine est inefficace ou n'est pas indiquée. A noter que VEYVONDI n'a pas été évalué et n'a donc pas l'AMM pour la prophylaxie à long terme des saignements.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La maladie de von Willebrand est responsable d'hémorragies qui peuvent être graves et engager le pronostic vital.
- ▶ VEYVONDI est un traitement de substitution à visée curative et préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ VEYVONDI est un traitement de 2^{ème} intention, lorsque la desmopressine est contre-indiquée ou inefficace.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
Compte tenu de l'absence de démonstration sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), VEYVONDI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la maladie de von Willebrand.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VEYVONDI est important pour le traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale et la prévention des saignements d'origine chirurgical chez les patients adultes atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou n'est pas indiqué.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données cliniques disponibles démontrant l'efficacité de VEYVONDI dans la maladie de von Willebrand, sur de faibles effectifs,
- l'absence d'étude comparant l'efficacité clinique et la tolérance *versus* les alternatives thérapeutiques disponibles,

La Commission considère que VEYVONDI n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la maladie de von Willebrand qui comprend les comparateurs pertinents (spécialités contenant un FVW seul ou associé : WILFACTIN, WILSTART, VONCENTO et EQWILATE).

010.3 Population cible

La population cible de VEYVONDI est définie par les patients adultes ayant une maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine est inefficace ou n'est pas indiquée pour la prévention ou le traitement des saignements d'origine chirurgical, ainsi que le traitement des saignements.

Selon les données épidémiologiques issues du Réseau FranceCoag¹⁴, le nombre de patients adultes (18 ans et plus) atteints de la MVW et suivis dans un centre de Maladie Hémorragique français en novembre 2018 serait d'environ 1 770 (parmi les 2383 patients suivis à cette date, 619 étaient nés après 1998).

Selon une analyse des patients atteints d'une MVW enregistrés dans ce registre national entre 2009 et 2011¹⁵, 53% d'entre eux avaient reçu au moins une fois dans leur vie un traitement substitutif par un concentré de facteur de coagulation. Cette analyse ne précise toutefois pas le type de concentré (FVW seul ou association FVW + FVIII) ni l'indication (VEYVONDI n'est pas indiqué dans la prophylaxie au long cours). En appliquant ce pourcentage à la cohorte d'adultes inclus fin 2018, on peut estimer qu'environ 940 patients atteints de la MVW seraient actuellement susceptibles de recevoir un traitement substitutif.

Conclusion

La population cible de VEYVONDI en France peut être estimée à environ 940 patients adultes.

¹⁴ Réseau FranceCoag. Maladie de Willebrand. Statistiques nationales au 7/11/2018.

https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat4=on

¹⁵ Réseau FranceCoag : la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire. Le point en 2014. https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/pdfs/Plaqueette_03-2015.pdf