

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

16 septembre 2015

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

B/1 (CIP : 34009 550 039 6 0)

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

B/1 (CIP : 34009 550 039 8 4)

**RIXUBIS 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 (CIP : 34009 550 039 9 1)

**RIXUBIS 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 (CIP : 34009 550 040 0 4)

**RIXUBIS 3 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 (CIP : 34009 550 040 1 1)

Laboratoire BAXALTA FRANCE SAS

DCI	Nonacog gamma
Code ATC (2015)	B02BD04 (Facteur IX de coagulation sanguin recombinant)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX). RIXUBIS est indiqué chez les patients dans toutes les tranches d'âge. »</b>

<b>SMR</b>	Le Service Médical Rendu de RIXUBIS <b>est important</b> .
<b>ASMR</b>	RIXUBIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	RIXUBIS fait partie des concentrés de facteur IX de première intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie B.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 19/12/2014 RIXUBIS fait l'objet d'un PGR européen (cf. section 08.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de six mois Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé

Classification ATC	2015	
	B	Sang et organes hématopoïétiques
	B02	Antihémorragiques
	B02B	Vitamine K et autres hémostatiques
	B02BD	Facteurs de la coagulation sanguine
	B02BD04	facteur IX de coagulation sanguine (nonacog gamma)

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité RIXUBIS sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, nouveau concentré de facteur IX de coagulation recombinant, indiqué dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients de tout âge atteints d'hémophilie B.

Il s'agit d'un concentré de facteur IX recombinant ayant pour principe actif le nonacog gamma, produit à partir de cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO). Le processus de sécurisation virale comporte une nanofiltration (membrane de 15 nm) et un traitement solvant/détergent. Aucun produit d'origine animale ou humaine n'est ajouté au cours du procédé de fabrication ou au médicament final.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

RIXUBIS est indiqué chez les patients dans toutes les tranches d'âge. »

## 04 POSOLOGIE

---

« La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la gravité du déficit en facteur IX, de l'emplacement et de la gravité de l'hémorragie et de l'état clinique du patient, de son âge et des paramètres pharmacocinétiques du facteur IX, tels que sa récupération progressive et sa demi-vie.

Pendant le traitement, il est recommandé de déterminer le taux du facteur IX afin de mieux définir la dose à administrer et la fréquence des perfusions répétées. La réponse au facteur IX varie d'un patient à l'autre et se traduit par une demi-vie et une guérison différentes. Il pourra s'avérer nécessaire d'ajuster la dose basée sur le poids chez les patients présentant un déficit pondéral ou

une surcharge pondérale. Dans le cas d'une intervention chirurgicale majeure, il est indispensable d'effectuer un suivi attentif du traitement de substitution en effectuant des analyses de la coagulation (activité plasmatique du facteur IX).

Pour s'assurer que le taux d'activité plasmatique souhaité du facteur IX a été atteint, il est conseillé de le contrôler attentivement à l'aide d'un test approprié de l'activité du facteur IX et, au besoin, d'effectuer les ajustements appropriés de la posologie et de la fréquence des perfusions répétées. Lors de l'utilisation de l'épreuve de coagulation en une étape basée sur le temps de céphaline activée (TCA) in vitro pour déterminer l'activité plasmatique du facteur IX, les résultats peuvent être influencés de manière significative par le type de réactif de TCA et l'étalon de référence utilisé. Il faut particulièrement en tenir compte en cas de changement du laboratoire et/ou des réactifs utilisés pour l'épreuve.

Le nombre d'unités de facteur IX administré est exprimé en unités internationales (UI), sur la base de la norme actuelle de l'OMS pour les produits à base de facteur IX. L'activité plasmatique du facteur IX est exprimée sous forme de pourcentage (par rapport au plasma humain normal) ou en unités internationales (sur la base d'une norme internationale relative à la concentration plasmatique du facteur IX).

Une unité internationale (UI) d'activité du facteur IX correspond à la même quantité de facteur IX présente dans un ml de plasma humain normal.

#### Traitement à la demande

Le calcul de la dose requise de facteur IX repose sur la découverte empirique du fait qu'une unité internationale (UI) de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 0,9 UI/dl (fourchette de 0,5 à 1,4 UI/dl) ou de 0,9 % de l'activité normale chez les patients de 12 ans et plus (pour plus d'informations, voir rubrique 5.2).

La dose requise est calculée à l'aide de la formule suivante :

#### *Patients de 12 ans et plus :*

Unités requises = poids corporel (kg) x hausse désirée du facteur IX (%) ou (UI/dl) x inverse de la récupération observée (dl/kg)

Pour une récupération progressive de 0,9 UI/dl par UI/kg, la dose est calculée comme suit :

Unités requises = poids corporel (kg) x hausse désirée du facteur IX (%) ou (UI/dl) x 1,1 dl/kg

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours viser l'efficacité clinique dans le cas concerné.

En cas de survenue des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur IX ne doit pas diminuer en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl) pour la période correspondante. Le tableau suivant peut être utilisé comme référence pour la posologie en cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgie :

Degré d'hémorragie/Type de procédure chirurgicale	Taux de facteur IX requis (%) ou (UI/dl)	Fréquence des doses (heures)/ Durée du traitement (jours)
<b>Hémorragie</b> Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou buccale	20-40	Répéter toutes les 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à ce que l'épisode hémorragique soit résolu comme indiqué par la douleur ou jusqu'à la guérison.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Répéter la perfusion toutes les 24 heures pendant 3 - 4 jours ou plus jusqu'à la résolution de la douleur et de l'incapacité aiguë.

Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60-100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à ce que le pronostic vital ne soit plus menacé.
<b>Chirurgie</b> Chirurgie mineure, incluant une extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à la guérison.
<b>Chirurgie majeure</b>	80-100 (phase pré- et post-opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à une cicatrisation adéquate, puis traitement pendant 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité du facteur IX entre 30 et 60 % (UI/dl).

### Prophylaxie

Pour la prophylaxie à long terme visant à prévenir les hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B sévère, les doses habituelles sont de 40 à 60 UI de facteur IX par kilo de poids corporel à intervalles de 3 à 4 jours pour des patients de 12 ans et plus. Dans certains cas, en fonction des propriétés pharmacocinétiques, de l'âge, du phénotype hémorragique et de l'activité physique du patient, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

### Perfusion continue

Ne pas administrer RIXUBIS en perfusion continue.

### Population pédiatrique

Traitement à la demande :

Le calcul de la dose requise de facteur IX repose sur la découverte empirique du fait qu'une unité internationale (UI) de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 0,7 UI/dl (fourchette de 0,31 à 1,0 UI/dl) ou de 0,7 % de l'activité normale chez les patients de moins de 12 ans (pour plus d'informations, voir rubrique 5.2).

La dose requise est calculée à l'aide de la formule suivante :

*Patients de moins de 12 ans :*

Unités requises = poids corporel (kg) x hausse désirée du facteur IX (%) ou (UI/dl) x inverse de la récupération observée (dl/kg)

Pour une récupération progressive de 0,7 UI/dl par UI/kg, la dose est calculée comme suit :

Unités requises = poids corporel (kg) x hausse désirée du facteur IX (%) ou (UI/dl) x 1,4 dl/kg

Le même tableau que pour les adultes peut être utilisé comme référence pour la posologie en cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgie (voir ci-dessus).

Prophylaxie :

La fourchette de doses recommandée pour les patients pédiatriques de moins de 12 ans se situe entre 40 et 80 UI/kg à intervalles de 3 à 4 jours. Dans certains cas, en fonction des propriétés pharmacocinétiques, de l'âge, du phénotype hémorragique et de l'activité physique du patient, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1,2,3</sup>

---

L'hémophilie B est une maladie transmise selon un mode récessif, liée au sexe (chromosome X), et due à un déficit en facteur IX. Elle survient essentiellement chez les garçons et est transmise par les femmes (dites conductrices). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un allongement du temps de coagulation et confirmé par le dosage du facteur IX (FIX).

Les saignements les plus fréquents sont articulaires (hémarthroses) et musculaires (hématomes). Ils peuvent cependant toucher toutes les localisations en cas de traumatisme et le pronostic vital peut être engagé lorsqu'ils sont intracrâniens, digestifs, au niveau du cou ou intrapéritonéaux. Les hématomes musculaires peuvent se compliquer de compression nerveuse et entraîner la constitution de "pseudo-tumeur" en cas de chronicité, avec érosion des structures osseuses sous-jacentes. La survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation, peut conduire à une arthropathie hémophilique (lésions cartilagineuses et osseuses, destructrices et irréversibles), source d'un handicap important. L'arthropathie hémophilique est aujourd'hui peu fréquente.

La sévérité clinique de l'hémophilie dépend du taux plasmatique du facteur :

- les formes sévères (<1 UI/dL) sont caractérisées par des hémorragies spontanées fréquentes et des saignements excessifs à la suite de traumatismes mêmes mineurs, d'une chirurgie ou d'une extraction dentaire. Elles apparaissent très tôt, en général dans les deux premières années de vie ;
- les formes modérées (1-5 UI/dL) sont caractérisées par des hémorragies généralement provoquées (traumatismes même minimes, chirurgie, acte invasif) et rarement spontanées ;
- les formes mineures (6-40 UI/dL), silencieuses au quotidien, sont caractérisées par des saignements anormaux post-traumatiques ou post-chirurgicaux (blessures, chirurgie, extraction dentaire), mais sans hémorragies spontanées.

Selon les données du Réseau FranceCoag de juillet 2015<sup>10</sup>, parmi les 1 182 patients hémophiles B suivis en France, 30 % avaient une forme sévère, 28 % une forme modérée et 42 % une forme mineure.

L'évolution de l'hémophilie sévère non traitée est mortelle dans l'enfance ou l'adolescence. Peu ou insuffisamment traitée, la répétition des hémarthroses et des hématomes aboutit à un handicap moteur très invalidant associant raideurs, déformations articulaires et paralysies. L'évolution est d'autant plus favorable que le patient reçoit une thérapie substitutive précoce et bien adaptée à sa situation clinique. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme (notamment crânien ou abdominal) ou chirurgie, si des mesures appropriées ne sont pas mises en œuvre pour contrôler le saignement.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme. Cette prise en charge est basée sur le traitement substitutif : administration intraveineuse de concentrés de facteur IX pour traiter ou prévenir les saignements.

Ces concentrés s'administrent « à la demande », lors de la survenue d'un accident hémorragique, ou bien en prophylaxie de façon continue, intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale. Un des principaux enjeux du traitement substitutif est de prévenir ou de ralentir l'apparition de l'arthropathie hémophilique, complication nécessitant un traitement orthopédique ou chirurgical.

---

<sup>1</sup> Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. Rapport AFSSAPS. 2006.

<sup>2</sup> Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). 2<sup>ème</sup> édition. 2012.

<sup>3</sup> Site de la Fédération mondiale de l'hémophilie <http://www.wfh.org/fr/>. Consulté le 20 août 2015.

Depuis la forte réduction du risque de transmission de maladies infectieuses lié à l'utilisation des facteurs de la coagulation, le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FIX est la complication la plus sévère du traitement, qui se manifeste par une réponse clinique au traitement insuffisante. Les inhibiteurs sont plus fréquents dans les formes sévères que dans les formes non sévères et se manifestent dans la majorité des cas au cours des 75 premières expositions aux concentrés de facteur, le risque étant plus élevé au cours des 20 premiers jours de traitement. La survenue d'inhibiteurs est plus rare dans l'hémophilie B que dans l'hémophilie A. On estime qu'environ 1 à 6 % des sujets atteints d'hémophilie B sévère développent des inhibiteurs contre 25 à 30 % des enfants atteints d'hémophilie A sévère. Il est à noter qu'une corrélation entre l'apparition d'un inhibiteur du facteur IX et des réactions allergiques a été rapportée dans la littérature. Les patients avec inhibiteur du facteur IX peuvent présenter un risque plus élevé d'anaphylaxie.

L'apparition d'inhibiteurs a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie. En cas d'épisode hémorragique chez les sujets avec inhibiteurs, l'utilisation de concentrés de facteur de coagulation VII activé ou de concentré de complexes prothrombiques activés (agents dits « by-passant ») peut être une alternative. Néanmoins ces traitements dont l'objectif est de court-circuiter la voie endogène de la coagulation ont une efficacité plus aléatoire, sont potentiellement thrombogènes et il n'existe pas de marqueur biologique de suivi de leur efficacité. En cas d'hémophilie sévère avec inhibiteur, il est donc recommandé d'instaurer rapidement un protocole d'induction de tolérance immune (ITI) pour tenter d'éradiquer les anticorps inhibiteurs chez les patients nouvellement immunisés.

Actuellement plusieurs concentrés de FIX sont disponibles, un produit recombinant et plusieurs d'origine plasmatisque.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres concentrés de FIX indiqués dans **le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques dans l'hémophilie B**, quel que soit l'âge. On distingue habituellement deux types de concentrés de FIX :

- Concentrés recombinants : seule la spécialité BENEFIX est actuellement prise en charge ;
- Concentrés d'origine plasmatique : BETAFIX, MONONINE et OCTAFIX.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Facteur IX recombinant</b>					
BENEFIX (nonacog alfa) PFIZER	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).	18/07/2007 et 6/03/2013 (inscriptions compléments de gamme)	Important	-	Oui
<b>Facteur IX d'origine plasmatique</b>					
BETAFIX 50 UI/ml LFB- BIOMEDICAMENTS	Le facteur IX de coagulation humain est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).	-	Important	-	Oui
BETAFIX 100 UI/ml LFB- BIOMEDICAMENTS		24/06/09 (inscription)		ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de facteur IX de coagulation humain.	Oui
MONONINE CSL BEHRING	Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).	-	Important	-	Oui
OCTAFIX OCTAPHARMA FRANCE	Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).	07/05/03 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux produits disponibles	Oui
		03/09/08 (extension d'indication < 6 ans)	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de facteur IX de coagulation humain dont l'utilisation est autorisée chez l'enfant de moins de 6 ans.	Oui

### Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI/NON Si non pourquoi	Indication
Europe	Oui (19/12/2014)	<b>Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B</b> (déficit congénital en facteur IX). RIXUBIS est indiqué chez les patients dans toutes les tranches d'âge.
Japon	Oui (26/12/2014)	
Suisse	Oui (22/05/2014)	
Canada	Oui (30/09/2014)	
Etats-Unis	Oui (26/06/2013)	
		<b>Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B pour : Le contrôle et la prévention des épisodes hémorragiques, la prise en charge peropératoire et en prophylaxie de routine.</b> RIXUBIS n'est pas indiqué pour l'induction de tolérance immune chez les patients atteints d'hémophilie B.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (04/2015)	AMM
Etats-Unis	Oui (10/2013)	AMM

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité hémostatique et la tolérance de RIXUBIS ont été évaluées chez des patients préalablement traités atteints d'hémophilie B sévère (taux de facteur IX <1 %) ou modérément sévère (taux de facteur IX ≤ 2 %). A l'appui de sa demande, le laboratoire a ainsi déposé les données issues de 3 études cliniques non contrôlées et multicentriques :

- une étude de phase I/III (250901) ayant inclus des patients âgés de 12 à 65 ans traités en prophylaxie à long terme ou uniquement à la demande ;
- une étude de phase II/III (251101) ayant inclus des patients âgés de moins de 12 ans traités en prophylaxie et à la demande ;
- une étude de phase III (251002) ayant inclus des patients de 12 à 65 ans recevant RIXUBIS en prévention du risque hémorragique chirurgical. A noter que lors de l'octroi de l'AMM par l'EMA, seule une analyse intermédiaire après inclusion de 14 patients était disponible. Seront présentés dans le présent avis les résultats de l'analyse finale, en cours d'évaluation par l'EMA.

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

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etude 250901<sup>4</sup> chez les sujets âgés de 12 à 65 ans

#### 8.1.1.1 Méthodologie

<b>Type d'étude</b>	Etude de phase I/III, prospective, multicentrique (29 centres en Europe, Russie, Afrique du Sud et Japon), non comparative pour l'évaluation de l'efficacité hémostatique.
<b>Objectifs de l'étude</b>	Conformément aux lignes directrices cliniques pour les facteurs IX humains, publiées par l'EMA en 2011 <sup>5</sup> , cette étude a comporté trois phases : <b>Phase 1</b> : Comparer les paramètres pharmacocinétiques (dont bioéquivalence) de RIXUBIS et BENEFIX (autre facteur IX de coagulation humain recombinant) <b>Phase 2</b> : Evaluer l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité de RIXUBIS <b>Phase 3</b> : Réévaluer les paramètres pharmacocinétiques de RIXUBIS à 6 mois Seule la phase 2, non contrôlée, sera détaillée.
<b>Population étudiée</b>	Patients préalablement traités âgés de 12 à 65 ans, avec une hémophilie B sévère (taux de facteur IX <1 %) ou modérément sévère (taux de facteur IX ≤2 %)
<b>Critères de sélection</b>	<b>Principaux critères d'inclusion :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patients âgés de 12 à 65 ans ;</li><li>- Patients atteints d'hémophilie B sévère ou modérément sévère ;</li><li>- Patients préalablement traités par dérivés plasmatiques et/ou facteurs IX recombinant pendant au moins 150 jours ;</li><li>- Patient immunocompétent (taux de CD4 ≥ 200/mm<sup>3</sup> cellules/mm<sup>3</sup>) ;</li><li>- Sérologie VIH négative ou positive avec une CV &lt; 400 000 copies /ml.</li></ul> <b>Principaux critères de non-inclusion:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Antécédent d'inhibiteurs du FIX ou détection à l'inclusion (titre &gt; 0,6 UB) ;</li><li>- Antécédents de réactions allergiques suite à l'administration de facteur IX ;</li><li>- Hypersensibilité connue aux protéines de hamster ;</li><li>- Complications thrombo-emboliques, fibrinolyse ou CIVD ;</li><li>- Autre coagulopathie que l'hémophilie B.</li></ul>
<b>Critères de jugement</b>	<b>Critères de jugement principaux de l'efficacité hémostatique :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Prophylaxie : taux annualisé d'hémorragie (TAH) ;</li><li>- Traitement à la demande : nombre de perfusions par épisode hémorragique et score d'efficacité hémostatique globale à la résolution du saignement ;</li><li>- Dose de RIXUBIS : nombre de perfusions et dose ajustée au poids.</li></ul> <p>Pour le traitement des épisodes hémorragiques, le score d'efficacité hémostatique était évalué à la fin de chaque épisode selon des critères prédéfinis, notamment le nombre d'injections et le délai nécessaires pour stopper le saignement ainsi que le soulagement de la douleur. L'efficacité était ainsi définie :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Excellente : soulagement total de la douleur et arrêt des signes objectifs de saignement après 1 seule injection ;</li><li>- Bonne : soulagement de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement après 1 injection. Peut nécessiter d'autres injections pour la résolution complète ;</li><li>- Convenable : probable et/ou léger soulagement de la douleur et légère amélioration des signes de saignement après 1 injection. Nécessité de plus d'une injection pour une résolution complète ;</li><li>- Aucune efficacité : aucune amélioration ou aggravation.</li></ul>

<sup>4</sup> Windyga J., Lissitchkov T., Stasyshyn O. et al, «Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level ≤2%) Haemophilia B,» *Haemophilia*, n° 120, pp. 15-24, 2014.

<sup>5</sup> EMA. «Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products » *EMA/CHMP/BPWP/144552/2009*, 2011.

	<p><b>Critère évalué à titre exploratoire :</b>  Qualité de vie : évaluée à partir de 4 échelles : Haemo-QOL, EQ-5D, VAS Pain Scale pour tous les patients et PedsQL chez les moins de 17 ans ou SF-36 chez les sujets de 17 ans et plus.</p>
<b>Groupes de traitement (phase 2)</b>	<p>Les patients inclus étaient répartis en 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cohorte prophylaxie à long terme</b> (n=56) : RIXUBIS à la dose de 50 UI/kg deux fois par semaine, pouvant varier de 40 à 60 UI/kg (jusqu'à 75 UI/kg si nécessaire), pendant 6 mois ou au moins 50 jours d'exposition.</li> <li>- <b>Cohorte traitée à la demande</b> (n=14) : patients recevant RIXUBIS uniquement à la demande. La fréquence et la dose par perfusion étaient déterminées par l'investigateur en cohérence avec les lignes directrices cliniques publiées par l'EMA<sup>6</sup> (cf. présent avis section 04.0 posologie du RCP).</li> </ul>
<b>Nombre de sujets nécessaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohorte prophylaxie à long terme : afin d'assurer que la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la proportion de patients avec inhibiteur du FIX soit inférieure à 10% si <math>\leq 1</math> patient développait des inhibiteurs, un total de 54 patients devait être inclus. Afin d'anticiper un taux de sortie d'étude de 10 %, un total de 60 patients était prévu.</li> <li>- Cohorte traitement à la demande : il était prévu d'inclure 15 à 20 patients.</li> </ul>
<b>Population d'analyse</b>	<p><b>Population Full Analysis Set (FAS) :</b> patients exposés au moins 1 fois à RIXUBIS (n=73). L'analyse des critères d'efficacité portait sur cette population. Les patients de la cohorte prophylaxie devaient avoir été traités au moins 3 mois pour être inclus dans l'analyse des TAH.</p>

### 8.1.1.2 Résultats

En l'absence de bras comparateur, les résultats de la phase 2 ont uniquement fait l'objet d'analyses descriptives (moyenne, médiane et intervalle de confiance à 95%).

#### Patients inclus

Au cours de la phase 2, un total de 73 patients ont reçu au moins une fois RIXUBIS et ont été inclus dans la population d'analyse FAS :

- Groupe recevant un traitement prophylactique : 59 patients ;
- Groupe uniquement traité à la demande : 14 patients.

Les patients étaient âgés en moyenne de 34,5 ans (12-59), dont 3 adolescents de moins de 16 ans. La plupart (83,6 %) était d'origine caucasienne.

Près de la moitié des patients était atteinte d'une forme sévère d'hémophilie B, l'autre d'une forme modérément sévère et 90 % présentaient une arthropathie. Avant l'inclusion, 37 % avaient uniquement été traités à la demande et 18 % uniquement en prophylaxie.

#### Efficacité de la prophylaxie à long terme

Parmi les 59 patients inclus dans le groupe prophylaxie, 3 ont reçu moins de 3 mois de traitement et 29 au moins 6 mois. La durée médiane de traitement a été de 5,98 mois dans la cohorte prophylaxie (n=59), avec un nombre moyen de jours d'exposition de 56,3 ( $\pm 7,2$ ). Cinquante-six patients (76,7%) ont été exposés au moins 50 jours à RIXUBIS.

La dose moyenne prophylactique a été de 49,54 ( $\pm 4,84$ ) UI/kg, avec un nombre moyen de 1,76 ( $\pm 0,11$ ) perfusion par semaine, soit un intervalle médian entre les injections de 3,89 jours (moyenne = 3,98).

<sup>6</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use.. Guideline on core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor IX products - Rev 1. EMEA/CPMP/BPWG/1625/1999 - Rev. 1. 24 May 2012. EMA.

Parmi ces 59 patients, 56 traités pendant au moins 3 mois ont ainsi été retenus pour le calcul du taux annualisé d'hémorragie (TAH). Parmi eux, 24 patients (42,9%) n'ont présenté aucun épisode hémorragique. Tous ces patients avaient été exposés au moins 50 jours à RIXUBIS. Le TAH moyen a été de 4,26 ( $\pm$  5,80) et le TAH médian de 1,99 (0 - 23,5). Les TAH moyens ont été similaires que les hémorragies soient spontanées ou d'origine traumatique, et plus élevés pour les hémorragiques articulaires 2,85 ( $\pm$  4,25) que celles non articulaires 1,41 ( $\pm$  2,87).

### **Efficacité en traitement à la demande**

*Chez tous les patients inclus, avec ou sans prophylaxie*

Au total 249 épisodes hémorragiques ont été traités par RIXUBIS dans la population FAS (n=73), dont 115 chez des patients sous traitement prophylactique et 134 dans la cohorte à la demande.

Parmi ces 249 épisodes hémorragiques, 197 étaient articulaires et 52 non articulaires (tissus mous, muscles, cavités corporelles, intracrâniennes et autres). La majorité était d'origine spontanée (52%, 130/249) et de sévérité modérée (65 %). Quinze épisodes ont été majeurs.

Sur les 249 épisodes hémorragiques, la majorité (84,7 %) a été traitée avec 1 (61,4%) à 2 perfusions (15,3%). La dose moyenne nécessaire à la résolution d'un épisode a été de 83,8  $\pm$  58,8 UI/kg sur l'ensemble de la population (114,6  $\pm$  70,5 UI/kg pour les patients sous prophylaxie). Les épisodes hémorragiques mineurs et modérés ont été traités pour la plupart avec une perfusion unique (78,9% et 56,4% respectivement). Sept des quinze épisodes majeurs (46,7%) ont été traités avec plus de 3 perfusions.

L'efficacité hémostatique à la résolution de l'hémorragie a été considérée comme excellente ou bonne dans 96 % des épisodes traités. RIXUBIS n'a été jugé inefficace dans aucun cas.

*Dans la cohorte uniquement traitée à la demande*

Tous les patients uniquement traités à la demande (n=14) ont présenté au moins un épisode hémorragique au cours de cette phase de l'étude. Le TAH moyen a été de 33,9  $\pm$  17,4 et le TAH médian de 27,0 (12,9  $\pm$  73,1).

La dose moyenne mensuelle administrée a été de 166,6 ( $\pm$ 64,2) UI/kg, avec un nombre moyen mensuel de 3,1 ( $\pm$ 1,2) perfusions.

La dose moyenne nécessaire à la résolution d'un épisode a été de 57,4  $\pm$  25,7 UI/kg. L'efficacité hémostatique à la résolution de l'hémorragie a été considérée comme excellente ou bonne pour 97 % des épisodes traités.

### **Qualité de vie (critère exploratoire)**

Aucune amélioration de la qualité de vie n'a été observée dans la cohorte traitée uniquement à la demande entre l'inclusion et la fin de la période de suivi à 6 mois.

Chez les patients recevant un traitement prophylactique par RIXUBIS, après 6 mois une amélioration de l'échelle visuelle analogique (VAS) du score EQ-5D (p=0,005), de la composante physique (p=0,0189) et des dimensions « douleurs physiques » (p=0,0146) et « limitations dues à l'état physique » (p=0,0162) du questionnaire SF-36 (sur 11 composantes) ont été observées. Pour les autres mesures de la qualité vie dont les échelles PedsQL, Haemo-QOL et VAS Pain Scale, aucune amélioration n'a été mise en évidence.

Cette évaluation de la qualité de vie a porté sur la quasi-totalité des patients inclus.

## 8.1.2 Etude 251101<sup>7</sup> chez les sujets âgés de moins de 12 ans

### 8.1.2.1 Méthodologie

<b>Type d'étude</b>	Etude de phase II/III, prospective, non-contrôlée et multicentrique (11 centres en Inde, Pologne, Roumanie, Royaume-Uni, Russie et Ukraine)
<b>Objectifs de l'étude</b>	<b>Objectif principal :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Evaluer la tolérance d'un traitement par RIXUBIS.</li></ul> <b>Parmi les objectifs secondaires :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Evaluer l'efficacité hémostatique de RIXUBIS dans la prévention et le traitement des épisodes hémorragiques ;</li><li>- Evaluer la qualité de vie.</li></ul>
<b>Population étudiée</b>	Patients préalablement traités âgés de moins de 12 ans et atteints d'une hémophilie B sévère (taux de facteur IX <1 %) ou modérément sévère (taux de facteur IX ≤ 2 %)
<b>Critères de sélection</b>	<b>Principaux critères d'inclusion :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patients âgés de moins de 12 ans ;</li><li>- Patients atteints d'hémophilie B sévère ou modérément sévère ;</li><li>- Patients préalablement traités par dérivés plasmatiques et/ou facteurs IX recombinant pendant au moins 150 jours pour ceux âgés de 6 à 11 ans et 50 jours pour ceux âgés de moins de 6 ans ;</li><li>- Traitement prophylactique d'une durée de 6 mois ;</li><li>- Patient immunocompétent (taux de CD4 ≥ 200/mm<sup>3</sup>) ;</li><li>- Sérologie VIH négative ou positive avec une CV &lt; 400 000 copies /ml.</li></ul> <b>Principaux critères de non-inclusion:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Identiques à ceux de l'étude 250901.</li></ul>
<b>Groupes de traitement</b>	Deux cohortes ont été établies en fonction de l'âge : moins de 6 ans et de 6 à 12 ans. Tous devaient recevoir RIXUBIS : <ul style="list-style-type: none"><li>- en <b>traitement prophylactique</b> : la dose était de 50 UI/kg deux fois par semaine, pouvant varier de 40 à 60 UI/kg (jusqu'à 75 UI/kg si nécessaire), pendant 6 mois ou au moins 50 jours d'exposition ;</li><li>- à la demande, en <b>traitement des épisodes hémorragiques</b> : le dosage était déterminé par l'investigateur en cohérence avec les lignes directrices cliniques publiées par l'EMA6 (cf. présent avis section 04.0 posologie du RCP).</li></ul>
<b>Critères de jugement</b>	Les critères de jugement principaux portaient sur la tolérance. Les critères de jugement de l'efficacité hémostatique <b>faisaient partie des critères secondaires</b> : <ul style="list-style-type: none"><li>- Prophylaxie : taux annualisé d'hémorragie (TAH) ;</li><li>- Traitement des épisodes hémorragiques intercurrents: nombre de perfusions par épisode hémorragique et score d'efficacité hémostatique globale à la fin du saignement (évalué selon les mêmes critères que dans l'étude 25901).</li></ul>
<b>Nombre de sujets nécessaires</b>	Conformément aux recommandations de l'EMA5, cette étude devait inclure au moins 10 patients âgés de 6 à 12 ans et 10 patients de moins de 6 ans. Considérant les sorties d'études potentielles, un total de 24 patients (12 patients par cohorte d'âge) devait être inclus.
<b>Population d'analyse</b>	<b>Population Full Analysis Set (FAS)</b> : patients exposés au moins une fois à RIXUBIS. L'analyse des critères d'efficacité portait sur cette population. Les patients devaient avoir été traités au moins 3 mois pour être inclus dans l'analyse des TAH.

<sup>7</sup> Urasinski T. et al, «Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial,» *Haemophilia*, p. 196–203, 2015.

### 8.1.2.2 Résultats

En l'absence de bras comparateur, les résultats ont uniquement fait l'objet d'analyses descriptives (moyenne, médiane et intervalle de confiance à 95 %).

#### Caractéristiques des patients inclus

Un total de 23 patients a été inclus et a reçu au moins une dose de RIXUBIS. Ils étaient âgés en moyenne de 6,9 ans (1,8-11,8) à l'inclusion, tous d'origine caucasienne à l'exception d'un patient. Parmi eux 11 patients étaient âgés de moins de 6 ans et 12 avaient entre 6 et 12 ans. La majorité (73,9 %) était atteinte d'une forme sévère d'hémophilie B. Moins de 20 % des patients présentaient une arthropathie : 4 (33,3 %) parmi ceux âgés de 6 ans et plus, aucun parmi ceux de moins de 6 ans. Avant l'inclusion près de 70 % avaient exclusivement eut recours à un traitement prophylactique et 25 % avaient également bénéficié d'un traitement à la demande.

#### Efficacité de la prophylaxie à long terme

Tous les patients (n=23) ayant reçu au moins 3 mois de traitement ont pu être inclus dans l'évaluation de l'efficacité hémostatique. Seul un patient de 7 ans n'a pas atteint les 6 mois de traitement (4,3 mois) et les 50 jours d'exposition (35 jours). Chez les 11 patients de moins de 6 ans, la durée moyenne de traitement a été de 7,92 (7,2-8,9) mois et l'exposition moyenne de 54,0 (51-62) jours. Dans la cohorte des 12 patients âgés de 6 à moins de 12 ans, la durée moyenne de traitement a été de 7,5 (4,3-10,6) mois et l'exposition moyenne de 53,3 (35-70) jours.

La dose prophylactique moyenne a été de 56,25 UI/kg, avec 1,97 ( $\pm 0,08$ ) perfusion par semaine, soit une injection tous les 3,55 jours. Ces valeurs étaient similaires dans la cohorte des moins de 6 ans et celle des 6 ans et plus. A noter qu'un patient ayant reçu une dose de 83,60 UI/kg, supérieure à celle autorisée par le protocole, n'a pas été exclu de l'analyse.

Au cours de l'étude 39,1% (9/23) des patients n'ont présenté aucun épisode hémorragique. Le TAH moyen a été de 2,7 ( $\pm 3,14$ ). Le TAH moyen a été plus élevé dans la cohorte des plus de 6 ans par rapport à celle des moins de 6 ans (3,4 versus 1,9) mais les TAH médians ont été similaires dans les deux cohortes (1,8 versus 2,0).

Les saignements étaient pour la plupart d'origine traumatique : TAH moyen pour les événements traumatiques de 2,4 ( $\pm 2,92$ ) versus 0,2 ( $\pm 0,66$ ) pour les événements spontanés.

#### Efficacité en traitement à la demande

Au total 26 épisodes hémorragiques survenus chez 14 patients (7 dans chacune des cohortes) ont été traités par RIXUBIS. La plupart a été d'origine traumatique (n=24), non-articulaire (n=19) et de sévérité mineure (n=15). Deux épisodes de sévérité majeure ont été rapportés.

Sur ces 26 épisodes, la majorité (n=23, 88,5 %) a été traitée avec 1 (57,7%) à 2 perfusions (30,8%). La dose moyenne nécessaire à la résolution d'un épisode a été de 94,4  $\pm$  52,4 UI/kg, plus élevée dans la cohorte des 6 ans et plus que dans celle des moins de 6 ans (106,2 versus 78,2 UI/kg).

L'efficacité hémostatique lors de la résolution de l'hémorragie a été considérée comme excellente ou bonne dans 96,2 % des épisodes traités (dont les 2 épisodes majeurs) et convenable pour 1 épisode mineur. RIXUBIS n'a été jugé inefficace dans aucun cas. Dans la cohorte des enfants de moins de 6 ans l'efficacité a été jugée excellente pour la résolution de 81,8% (n=9) épisodes et bonne pour 18,2% (n=2), tandis que dans la cohorte des enfants de 6 ans et plus elle a été jugée excellente pour la résolution de 26,7% (n=4) épisodes et bonne pour 66,7% (n=10).

## 8.1.3 Etude 251002<sup>8</sup> chez les sujets âgés 12 à 65 ans (en situation chirurgicale)

### 8.1.3.1 Méthodologie

<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, en ouvert, multicentrique, et non contrôlée
<b>Objectifs de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance de RIXUBIS (facteur IX de coagulation humain recombinant) en per et post-opératoire chez des patients bénéficiant d'une chirurgie majeure ou mineure.
<b>Population étudiée</b>	Patients préalablement traités avec une hémophilie B sévère (taux de facteur IX <1 %) ou modérément sévère (taux de facteur IX ≤2 %).
<b>Critères de sélection</b>	<b>Principaux critères d'inclusion :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patient participant soit à l'étude pivotale 250901, à la phase de suivi 251001 ou à l'étude pédiatrique 251101 devant subir une intervention chirurgicale.</li><li>- Pour les nouveaux patients entrants : identiques à ceux de l'étude 250901 (cf. présent avis section 08.1).</li></ul> <b>Principaux critères de non-inclusion :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Identiques à ceux de l'étude 250901.</li></ul>
<b>Critères de jugement de l'efficacité hémostatique</b>	<b>Critère de jugement principal :</b> Efficacité hémostatique en peropératoire. L'évaluation était faite par le chirurgien à partir de la perte sanguine observée au cours de l'intervention, selon les définitions suivantes : <ul style="list-style-type: none"><li>- Excellente : perte sanguine ≤ à celle attendue pour le type d'intervention ;</li><li>- Bonne : perte sanguine comprise entre 101 et 150% de celle attendue ;</li><li>- Convenable : perte sanguine &gt; 150% de celle attendue ;</li><li>- Aucune : hémorragie incontrôlée en dépit d'un dosage approprié nécessitant un changement de concentré de facteur IX.</li></ul> <b>Parmi les critères de jugement secondaires :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Efficacité hémostatique à la sortie de l'hôpital.</li></ul> L'évaluation était faite par l'investigateur, qui pouvait qualifier l'hémostase obtenue d'excellente, bonne, convenable ou aucune en comparaison à celle attendue pour l'intervention réalisée. <ul style="list-style-type: none"><li>- Recours transfusionnels.</li></ul>
<b>Traitement reçu</b>	En prévention du risque hémorragique chirurgical, la fréquence et la dose par perfusion étaient déterminées comme suit : <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Chirurgie mineure, incluant une extraction dentaire :</b> une dose de charge pré-opératoire était administrée, puis les perfusions répétées toutes les 24 heures jusqu'à guérison afin d'obtenir un taux de facteur IX compris entre 30 et 60% (UI/dL) de la valeur normale.</li><li>- <b>Chirurgie majeure :</b> une dose de charge pré-opératoire était administrée, puis les perfusions répétées toutes les 8 à 24 heures jusqu'à guérison afin d'obtenir un taux de facteur IX entre 80 et 100% (UI/dL) de la valeur normale, puis traitement pendant 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité du facteur IX entre 30 et 60 %. Pour les interventions de plus de 4h, une perfusion était administrée à H4 au cours de l'intervention.</li></ul>
<b>Nombre de sujets nécessaires</b>	La taille de l'échantillon a été déterminée par le nombre de patients participant à l'étude pivotale, l'étude de suivi 251001 ou l'étude pédiatrique et bénéficiant d'une chirurgie. Ainsi, il était prévu que 30 interventions chirurgicales soient réalisées chez 30 patients, dont au moins 10 chirurgies majeures chez 10 patients uniques.

<sup>8</sup> Windyga J. et al, «Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326)a in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study,» *Haemophilia*, vol. 20, p. 651–658, 2014.

## Populations analysées

- **Population Full Analysis Set (FAS)** : patients ayant reçu au moins une dose de traitement ;
  - **Population Per-Protocol Analysis Set (PPAS)** : patients ayant reçu au moins une dose de traitement sans déviation majeure au protocole.
- L'analyse des critères d'efficacité devrait être réalisée dans ces deux populations.

### 8.1.3.2 Résultats

En l'absence de bras comparateur, les résultats ont uniquement fait l'objet d'analyses descriptives. A noter que seuls les résultats finaux de l'étude seront présentés, sur la base du rapport final en cours d'évaluation à l'EMA.

#### Caractéristiques des patients inclus

Un total de 28 patients a été inclus et a reçu RIXUBIS dans le cadre d'une intervention chirurgicale (population FAS). Tous étaient âgés de plus de 16 ans et la majorité d'origine caucasienne. Près de la moitié était atteinte d'une forme sévère, un quart d'une forme modérée et cette information était indisponible pour les autres patients.

La majorité des patients (26/28) avaient déjà reçu RIXUBIS dans le cadre de l'étude 250901.

#### Efficacité en prophylaxie chirurgicale

Au total 38 interventions ont été réalisées chez 28 patients : 21 chirurgies majeures (dont 14 orthopédiques et 3 dentaires) et 17 mineures (dont 11 extractions dentaires).

##### Efficacité per-opératoire (critère principal) :

L'efficacité per-opératoire de RIXUBIS a été jugée excellente par le chirurgien pour 37/38 interventions (97,4%) et bonne pour une intervention. Ces résultats ont été similaires qu'il s'agisse d'une intervention majeure ou non.

##### Efficacité évaluée à la sortie de l'hôpital (critère secondaire) :

L'efficacité de RIXUBIS évaluée par l'investigateur à la sortie de l'hôpital a été jugée excellente pour 29/38 interventions (76,3%), bonne pour 7/38 (18,4%) et convenable pour deux interventions (5,3%). L'efficacité est apparue moindre au cours des interventions majeures : excellente pour 57,1% (12/21) des interventions et bonne pour 33,3% (7/21).

Six patients ont nécessité l'administration de culots de globules rouges et/ou de plasma frais congelé, tous dans le cadre d'une intervention chirurgicale majeure. Les 5 patients de la population PPAS ont reçu en moyenne 2,8 +/- 1,3 (2-5) unités de transfusion durant la période peropératoire et un de ces patients a reçu une unité durant la période post-opératoire. Le 6<sup>ème</sup> patient, inclus dans la population FAS, a reçu 3 unités (1 de culot globulaire et 2 de plasma frais congelé) durant la période peropératoire et 2 unités (plasma frais congelé) durant la période post-opératoire.

Ces résultats sont similaires à ceux observés lors de l'analyse intermédiaire.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

Au cours des 3 études cliniques déposées, la tolérance de RIXUBIS a été évaluée au total chez 126 patients, tous préalablement traités par un autre concentré de FIX, dont 23 âgés de moins de 12 ans. A noter que 27 des patients inclus dans l'étude 251002 avaient également participé à l'étude 250901 ou 251101.

Au cours de ces 3 études, près de 55 % (69/126) des patients ont rapporté un total de 177 événements indésirables (EI).

#### Evénements indésirables graves

Au total 10 des 177 EI ont été considérés comme graves, mais aucun n'a été imputé à RIXUBIS. Aucun décès n'est survenu au cours de ces études.

#### Evénements indésirables considérés comme liés à RIXUBIS

Au total 4 EI non graves survenus chez 5 patients, tous âgés de plus de 16 ans, ont été considérés comme liés à RIXUBIS :

- 2 cas de dysgueusie survenus chez un même patient au cours de l'étude 25901,
- 1 cas de douleurs aux extrémités (main) au cours de l'étude 25901,
- 1 cas d'anémie hémorragique modérée, rapporté au cours de l'étude 251002, près de 24h après une intervention chirurgicale pour prothèse de genou. A noter que cet EI a été jugé comme possiblement lié à RIXUBIS par l'investigateur, considérant que le traitement prophylactique par ce nouveau FIX avait été peu efficace. Néanmoins le laboratoire a lui considéré que cet EI était lié à l'acte opératoire lui-même.

#### **Evénements d'intérêt particulier**

Il n'a pas été observé d'allergie sévère, d'apparition d'inhibiteurs du facteur IX, de syndrome néphrotique ou d'événement thromboembolique au cours de ces études cliniques.

Aucun patient n'a arrêté prématurément une étude en raison d'un effet indésirable.

### **8.2.2 Données issues du RCP**

Sur la base des études cliniques et des données de pharmacovigilance obtenues à l'étranger, les effets indésirables suivants sont listés dans le RCP de RIXUBIS :

- Hypersensibilité (fréquence indéterminée) : des réactions de type allergique se sont manifestées sous la forme de dyspnée, de prurit, d'urticaire généralisée et de rash ;
- Dysgueusie (fréquent) ;
- Extrémités douloureuses (fréquent).

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants sont supposés être les mêmes que chez les adultes.

Par ailleurs la section 4.8 du RCP mentionne les risques connus avec les différents concentrés de facteur IX, susceptibles de survenir avec RIXUBIS :

- « Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure angioœdème, brûlures et picotements douloureux au site de perfusion, frissons, bouffée congestive, urticaire généralisée, maux de tête, éruptions urticariennes, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, sibilances) ont été observées dans de rares cas et peuvent parfois se transformer en anaphylaxie sévère (incluant un choc). Dans certains cas, ces réactions ont entraîné une anaphylaxie sévère et sont survenues de manière concomitante avec le développement d'inhibiteurs du facteur IX.
- Des cas de syndrome néphrotique ont été signalés après une tentative d'induction de tolérance immunitaire chez des patients atteints d'hémophilie B et ayant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.
- De très rares cas de développement d'anticorps aux protéines de hamster avec des réactions d'hypersensibilité concomitantes ont été observés.
- Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) au facteur IX. La formation de ces inhibiteurs se traduira par une réponse clinique insuffisante.
- Il existe un risque potentiel d'épisodes thromboemboliques après l'administration de facteur IX, qui est plus élevé en cas de préparations de faible pureté. L'utilisation de facteur IX de faible pureté a été associée à la survenue d'infarctus de myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. L'utilisation de facteur IX de grande pureté est rarement associée à ces réactions indésirables. »

### **8.2.3 Données issues des PSUR**

Des données de pharmacovigilance sont disponibles sur la période allant du 2 octobre 2013, date de commercialisation de RIXUBIS aux Etats-Unis, au 31 décembre 2014. Au cours de

cette période, où RIXUBIS n'était commercialisé qu'aux Etats-Unis, on estime qu'un total de 155 patients ont été exposés dont 94 traités en prophylaxie et 61 traités à la demande.

Au total 33 effets indésirables (EI) ont été rapportés, aucun n'ayant conduit au décès. Ces données post-commercialisation ont permis de mettre en évidence deux nouveaux signaux : urticaire et rash. Ces EI ont été considérés comme des réactions d'hypersensibilité, réactions déjà connues avec les autres concentrés de facteur IX. L'hypersensibilité était déjà mentionnée dans la section 4.8 effets secondaires du RCP, mais l'urticaire et le rash ont été rajoutés dans cette section le 22 juillet 2014. Aucun autre risque n'a été identifié à partir de ces données de pharmacovigilance.

A noter qu'un cas de développement d'inhibiteurs du facteur IX a été rapporté chez un patient, cas peu documenté.

#### 8.2.4 Plan de gestion des risques

Au vu des données disponibles avec RIXUBIS, le PGR a défini les risques suivants :

<b>Risque important identifiés</b>	Hypersensibilité (incluant réactions/anticorps aux protéines CHO)
<b>Risques potentiellement importants</b>	Formation d'inhibiteurs
	Manque d'efficacité
	Syndrome néphrotique
	Événements thrombo-emboliques
<b>Informations importantes manquantes concernant la tolérance</b>	Données cliniques concernant l'induction de tolérance immune
	Données cliniques chez les personnes âgées
	Données concernant l'administration en perfusion continue
	Données cliniques sur la fertilité masculine
	Données chez les patients non préalablement traités (PUPs)
	Données chez les patients avec insuffisance hépatique chronique sévère
Données insuffisante concernant l'influence du type de réactif sur les résultats de l'épreuve de coagulation en une étape basée sur le temps de céphaline activée (TCA)	

RIXUBIS fera par ailleurs l'objet d'un suivi de pharmacovigilance dans le cadre des registres européens EUHASS et PedNet, qui devrait notamment fournir des données de tolérance chez les patients non préalablement traités.

Une étude de suivi (étude 251001) prévue dans le cadre du PGR est en cours afin d'obtenir des données de tolérance et d'efficacité jusqu'à 1 an (cf. 08.4 Programme d'études).

### 08.3 Résumé & discussion

L'efficacité hémostatique et la tolérance de RIXUBIS ont été évaluées chez des patients âgés de 2 à 65 ans atteints d'une hémophilie B sévère ou modérément sévère, tous préalablement traités par un facteur IX et sans antécédent d'inhibiteur. Aucune des études disponibles n'a comparé l'efficacité ou la tolérance de RIXUBIS à celles d'un autre facteur IX disponible.

L'efficacité hémostatique de RIXUBIS a été évaluée en prophylaxie au long cours, en prophylaxie chirurgicale, ainsi qu'en traitement à la demande. Les principales données sont issues de trois études : l'une pédiatrique menée chez des patients de moins de 12 ans (251101) et deux autres menées chez l'adolescent et l'adulte de 12 à 65 ans (250901 et 251002).

L'étude pédiatrique a inclus 23 patients dont 12 âgés de 6 à 12 ans et 11 de moins de 6 ans, tous traités par RIXUBIS en prophylaxie pendant au moins 50 jours d'exposition. Les patients évalués ont reçu en moyenne 1,97 perfusion par semaine à la dose prophylactique de 56,25UI/kg par perfusion. Au cours de l'étude 39,1% des patients n'ont présenté aucun épisode hémorragique et le taux moyen annualisé d'hémorragies a été de 2,7 ( $\pm$  3,14).

Au total 26 épisodes hémorragiques survenus chez 14 patients ont été traités par RIXUBIS, la plupart d'origine traumatique (n=24) et mineurs (n=15). La dose moyenne nécessaire à la résolution d'un épisode a été de 94,4 UI/kg et près de 90% ont été traités avec 1 à 2 perfusions. L'efficacité hémostatique en traitement à la demande a été considérée comme excellente ou bonne dans 96,2 % des épisodes traités (dont les 2 épisodes majeurs) et convenable pour 1 épisode mineur. RIXUBIS n'a été jugé inefficace dans aucun cas.

RIXUBIS a également été évalué dans l'étude 250901 au cours de laquelle 14 patients de plus de 12 ans ont été traités uniquement à la demande et 59 patients ont également reçu un traitement prophylactique.

Sous prophylaxie, le taux annualisé d'hémorragie moyen a été de 4,26 ( $\pm$  5,80) et similaire pour les hémorragies spontanées et celles d'origine traumatique. Les 56 patients évalués ont été traités pendant au moins 3 mois et exposés au moins 50 jours, avec en moyenne 1,76 perfusion par semaine à la dose moyenne de 49,5 UI/kg par perfusion.

L'efficacité hémostatique dans le traitement à la demande des épisodes hémorragiques a été évaluée sur l'ensemble des patients, qu'ils reçoivent ou non un traitement prophylactique. Au total 249 épisodes hémorragiques ont été traités par RIXUBIS. La dose moyenne nécessaire à la résolution d'un épisode a été de 83,8 UI/kg et les épisodes mineurs et modérés ont été résolus pour la plupart avec une perfusion unique (78,9% et 56,4% respectivement). L'efficacité hémostatique à la résolution de l'hémorragie a été considérée comme excellente ou bonne dans 96 % des épisodes traités. RIXUBIS n'a été jugé inefficace dans aucun cas.

En prévention des hémorragies en situation chirurgicale (étude 251002), l'efficacité de RIXUBIS a été évaluée au cours de 38 interventions dont 21 majeures chez 28 patients de plus de 16 ans. L'efficacité hémostatique per-opératoire, évaluée à partir de la perte sanguine, a été considérée excellente ou bonne dans toutes les situations. Ces résultats ont été similaires qu'il s'agisse d'une intervention majeure ou non. L'efficacité de RIXUBIS évaluée par l'investigateur à la sortie de l'hôpital a été jugée excellente ou bonne pour 91,3 % des interventions et convenable pour deux interventions (5,3%).

Concernant la tolérance, d'après les données issues des études cliniques et de pharmacovigilance, RIXUBIS apparaît globalement bien toléré, aussi bien chez l'adulte que l'enfant, qu'il soit administré à la demande, en prophylaxie à long terme ou dans un contexte chirurgical.

Les études cliniques ont permis d'identifier deux effets indésirables de RIXUBIS, mentionnés au RCP : dysgueusie (2 épisodes chez un même patient) et douleur aux extrémités (1 cas). Le risque de réactions d'hypersensibilité, bien connu avec les concentrés de FIX, est également listé comme un effet indésirable de RIXUBIS.

Il n'a pas été observé d'allergie sévère, d'inhibiteurs du facteur IX, de syndrome néphrotique ou d'événement thromboembolique au cours de ces études cliniques.

Les études réalisées n'ont inclus aucun patient non préalablement traité par un autre concentré de facteur IX, particulièrement à risque de développer des inhibiteurs. Des données de tolérance dans cette population devraient être fournies par les registres européens PedNet et EUHASS, de même pour la population des plus de 65 ans non incluse dans les études.

A noter qu'une étude de suivi est en cours afin de documenter l'efficacité et l'immunogénicité de RIXUBIS à plus long terme (jusqu'à un an), toujours chez des patients préalablement traités.

## 08.4 Programme d'études

Une étude de suivi (251001) incluant uniquement des patients préalablement traités atteints d'une hémophilie sévère ou modérément sévère ayant participé à l'étude pivot (250901) ou à l'étude pédiatrique (251101) est en cours. Elle a pour objectif de fournir des données à plus long terme sur l'efficacité, la tolérance, la qualité de vie et l'immunogénicité de RIXUBIS, administré en prophylaxie (jusqu'à 12 mois) ou à la demande (jusqu'à 10 mois). Le rapport final est attendu pour 2016.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>9</sup>

---

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie B est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme. Cette prise en charge est globale et doit être adaptée à chaque patient en fonction du contexte clinique et biologique par un médecin spécialiste dans les maladies hémorragiques.

Le traitement de première intention de l'hémophilie B est substitutif et repose sur l'administration de concentrés de facteur IX de coagulation. Selon les recommandations, ils peuvent être administrés :

- en curatif (traitement « à la demande ») lors de la survenue d'un accident hémorragique non contrôlable par les moyens hémostatiques locaux ou ne relevant pas d'un traitement par l'acide tranexamique,
- en prévention des saignements : en prophylaxie primaire chez les enfants hémophiles sévères avant l'âge de deux ans et avant la survenue de la deuxième hémarthrose, en prophylaxie secondaire (à long terme ou périodique) après la survenue de la deuxième hémarthrose, ou en cas de chirurgie ou d'actes invasifs (selon la sévérité et le risque hémorragique attendu).

RIXUBIS est un facteur IX de coagulation humain recombinant. Il est destiné à la prise en charge des patients hémophiles B de tout âge. Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, la Commission considère que cette spécialité fait partie des concentrés de facteur IX de première intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie B.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► L'hémophilie B est une maladie génétique hémorragique rare, de transmission récessive liée à l'X et résultant d'un déficit en facteur de coagulation IX. Elle se caractérise par des

---

<sup>9</sup> Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide – Affection Longue Durée. Haute Autorité de Santé. 2007

hémorragies (articulaires, musculaires, des organes internes) spontanées, traumatiques ou liées à une intervention chirurgicale pouvant être à l'origine de complications, à l'origine de handicaps sévères chez les hémophiles sévères. Cette pathologie est généralement grave, pouvant engager le pronostic vital en l'absence de traitement.

- ▀ RIXUBIS est un traitement de substitution à visée curative et préventive.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de RIXUBIS est important.
- ▀ Cette spécialité fait partie des concentrés de facteur IX de première intention dans la prise en charge de l'hémophilie B.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

▀ Intérêt de santé publique :

Malgré la gravité de l'hémophilie B, le poids de cette maladie peut être considéré comme faible du fait de sa rareté. L'amélioration de la prise en charge des maladies rares constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique et plan national maladies rares 2011-2014).

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact direct de RIXUBIS sur la morbi-mortalité par rapport à celui des autres traitements existants, y compris en termes de développement d'anticorps inhibiteurs ou d'allergies sévères. Compte tenu de ces éléments, il n'est pas possible de prédire que RIXUBIS permettra d'améliorer la couverture du besoin identifié de santé publique.

Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité RIXUBIS.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RIXUBIS est important dans l'indication de l'AMM « Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B ».**

**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

RIXUBIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B.

## 010.3 Population cible

La population cible de RIXUBIS est constituée des patients atteints d'hémophilie B, tous susceptibles de recevoir des concentrés de facteur IX.

Selon les données de la cohorte du Réseau FranceCoag<sup>10</sup>, 1 182 patients atteints d'une hémophilie B étaient suivis dans ce Réseau en juillet 2015.

---

<sup>10</sup> INVS - Réseau FranceCoag - Statistiques nationales disponibles sur le site <http://www.francecoag.org/>. Mise à jour du 9 juillet 2015.

La population cible de RIXUBIS peut donc être estimée à environ 1 200 patients.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.