

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 décembre 2016

*octocog alfa***IBLIAS 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 flacon avec dispositif de transfert + 1 seringue (CIP : 34009 550 225 6 5)

IBLIAS 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon avec dispositif de transfert + 1 seringue (CIP : 34009 550 225 7 2)

IBLIAS 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon avec dispositif de transfert + 1 seringue (CIP : 34009 550 225 8 9)

IBLIAS 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon avec dispositif de transfert + 1 seringue (CIP : 34009 550 225 9 6)

IBLIAS 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon avec dispositif de transfert + 1 seringue (CIP : 34009 550 226 0 2)

Laboratoire CSL BEHRING SA

Code ATC	B02BD02 (Facteur VIII de la coagulation recombinant)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« IBLIAS est indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). IBLIAS peut être administré à tous les groupes d'âge. »

SMR	Important.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données cliniques d'efficacité et de tolérance disponibles, - et de l'absence d'étude comparative, <p>la Commission considère que IBLIAS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement et la prophylaxie de l'hémophilie A par rapport aux autres traitements disponibles.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au vu des données cliniques disponibles et des incertitudes actuelles concernant le risque d'inhibiteurs chez les patients hémophiles sévères non préalablement traités, la Commission considère que IBLIAS est un traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de première intention chez les patients hémophiles A préalablement traités et chez les patients atteints d'une forme mineure ou modérée d'hémophilie non préalablement traités (PUPs) ; - de dernière intention chez les patients atteints d'hémophilie A sévère non préalablement traités.
ISP	Pas d'ISP.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 février 2016 IBLIAS fait l'objet d'un PGR européen (voir rubrique 9.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé (article R.5121-80 du code de la Santé Publique)
Classification ATC	2016 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres hémostatiques B02BD Facteur de la coagulation sanguine B02BD02 Facteur VIII de la coagulation recombinant

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de IBLIAS (octocog alfa), spécialité indiquée dans la prise en charge de l'hémophilie A, sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

IBLIAS est un facteur VIII recombinant de 3^{ème} génération destiné à remplacer sur le marché HELIXATE, facteur VIII recombinant de 2^{ème} génération actuellement disponible.

IBLIAS et HELIXATE contiennent tous deux la même protéine de FVIII recombinante, l'octocog alfa. Il s'agit de spécialités globalement similaires : leur séquence en amino-acides est identique, de même que leur formulation (concentration et composition en excipients), le processus protéolytique et les modifications post-translationnelles.

IBLIAS se distingue toutefois d'HELIXATE par son procédé de fabrication, en particulier :

- Modification de la lignée cellulaire de production (les cellules BHK¹ utilisées pour HELIXATE ont été modifiées par ajout du gène de l'human heat shock protein HSP-70),
- Absence d'ajout de protéines d'origine humaine ou animale au cours des processus de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale.

Pour rappel, la Commission a réévalué les spécialités KOGENATE Bayer et HELIXATE Nexgen² en juillet 2015³ suite à la publication de 3 études observationnelles^{4,5,6} basées sur des registres suggérant un risque de développer des inhibiteurs plus élevé avec KOGENATE/HELIXATE qu'avec ADVATE, chez les patients hémophiles sévères non préalablement traités. Au vu des données disponibles, la Commission a considéré que KOGENATE et HELIXATE étaient des

¹ Cellules de reins de hamsters nouveaux nés.

² Ces deux spécialités sont identiques mais exploitées par deux laboratoires différents (co-marketing).

³ Avis de réévaluation de la commission de la Transparence du 1^{er} juillet 2015

⁴ Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013;368:231-9.

⁵ Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. Blood 2014 ;124:3398-408.

⁶ Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe haemophilia A, 2000-2011. Blood 2014 ;124:3389-97.

traitements de dernière intention dans cette population, compte tenu des incertitudes sur un risque d'inhibiteurs accru avec KOGENATE par rapport aux autres FVIII recombinants.

A noter que l'AMM de IBLIAS est commune à celle de KOVALTRY, même médicament mais exploité sous un autre nom de spécialité par un autre laboratoire (BAYER HEALTHCARE SAS)⁷.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). IBLIAS peut être administré à tous les groupes d'âge. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être réalisé sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Posologie

La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient. Le nombre d'unités de facteur VIII administré est exprimé en Unités Internationales (UI) par rapport au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à un Standard International pour le facteur VIII plasmatique). Une Unité Internationale (UI) de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un mL de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5 % à 2,5 %.

La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'unités nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% ou UI/dL) x l'inverse de la récupération observée (c.-à-d. 0,5 pour une récupération de 2,0 %).

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être définies en fonction de l'efficacité clinique requise et adaptées au cas par cas. Dans les différentes situations hémorragiques ci-dessous, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée. Le tableau suivant peut être utilisé à titre indicatif pour définir la posologie au cours des épisodes hémorragiques et de la chirurgie :

⁷ KOVALTRY fait l'objet d'un avis de la Commission distinct, sur la base des mêmes données cliniques.

Tableau : indications sur la posologie à utiliser au cours des épisodes hémorragiques et de la chirurgie

Importance de l'hémorragie / type d'acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dL)	Fréquence des injections (heures)/ Durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u> Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
<u>Chirurgie</u> Chirurgie mineure dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
Chirurgie majeure	80 à 100 (pré et post opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dL).

Prophylaxie

Pour le traitement prophylactique à long-terme des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, la posologie usuelle chez les patients adolescents (âgés de 12 ans et plus) et adultes est de 20 à 40 UI de IBLIAS par kg de poids corporel, administrée deux à trois fois par semaine. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Patients non préalablement traités

La sécurité et l'efficacité de IBLIAS chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles.

Population pédiatrique

Une étude de sécurité et d'efficacité a été réalisée chez des enfants âgés de 0 à 12 ans (voir rubrique 5.1) ; les données disponibles sont limitées chez les enfants âgés de moins de 1 an. Les doses prophylactiques recommandées sont de 20 à 50 UI/kg deux à trois fois par semaine ou un jour sur deux, selon les besoins de chaque enfant. Pour les adolescents âgés de plus de 12 ans, la posologie recommandée est la même que chez l'adulte.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

IBLIAS doit être injecté par voie intraveineuse sur 2 à 5 minutes selon le volume total. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse de perfusion maximale : 2 mL/min)."

05 BESOIN THERAPEUTIQUE⁸

L'hémophilie A est une maladie de transmission héréditaire récessive (chromosome X) due à un déficit en facteur VIII. Elle survient quasi exclusivement chez les garçons et est transmise par les femmes dites conductrices. Sa prévalence en Europe est estimée à environ 1/6 000.

La sévérité clinique de l'hémophilie A dépend du taux plasmatique en facteur VIII : sévère (<1 UI/dL), modérée (1-5 UI/dL) ou mineure (6-40 UI/dL). Selon les données du réseau FranceCoag¹⁹, parmi les 5 400 patients hémophiles A suivis en France en septembre 2015, un tiers avait une forme sévère, 15% une forme modérée et 52% une forme mineure.

Les saignements les plus fréquents sont articulaires (hémarthroses pathognomoniques de l'hémophilie A) et musculaires (hématomes). L'évolution de l'hémophilie sévère non traitée est mortelle dans l'enfance ou l'adolescence. Peu ou insuffisamment traitée, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme ou chirurgie.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme, et plus particulièrement l'arthropathie hémophilique. Cette prise en charge est basée sur le traitement substitutif par administration intraveineuse de concentrés de facteur VIII.

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.

Chez les enfants présentant une hémophilie sévère, le traitement prophylactique est le *traitement de référence*, qui a pour principal inconvénient son poids thérapeutique. La prophylaxie consiste en des injections préventives de facteur VIII, généralement pluri-hebdomadaires, dès la 1^{ère} ou la seconde hémarthrose de préférence, administrées selon des paliers définis. Il est recommandé d'instaurer une prophylaxie selon des modalités définies⁹ et de la poursuivre au moins jusqu'à la fin de la croissance.

Chez certains patients adultes la prophylaxie peut être indiquée de manière intermittente ou continue pour limiter l'aggravation d'une arthropathie existante et améliorer la qualité de vie, mais l'intérêt de la prophylaxie systématique n'est pas établi. Les patients atteints d'hémophilie mineure ne sont généralement pas concernés par ce type de prophylaxie au long cours.

Depuis la forte réduction du risque de transmission de maladies infectieuses avec l'utilisation des facteurs recombinants, le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII est la complication la plus sévère du traitement et se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Cette complication est plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères : elle surviendrait chez près de 30 % des patients hémophiles sévères, en général dès les premières expositions au FVIII, et serait plutôt de l'ordre de 5 à 10 % en cas de forme modérée ou mineure. Chez ces patients, la présence d'inhibiteurs peut aggraver l'hémophilie en neutralisant le facteur VIII endogène et ainsi rendre sévère le phénotype du patient.

Cette complication a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie. En cas d'hémophilie A sévère avec inhibiteur, il est donc recommandé d'instaurer rapidement

⁸ Rapport. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. ANSM. 2006.

⁹ Recommandations COMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement de l'Hémophilie et des autres déficits en protéines de la coagulation). Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique.2006.

un protocole d'induction de tolérance immune (ITI) pour tenter d'éradiquer les anticorps inhibiteurs. En cas d'épisode hémorragique, l'utilisation de concentrés de facteur de coagulation VII activé ou de complexe prothrombique activé (agents dits « by-passant ») peut être une alternative au facteur VIII.

Le risque d'immunisation est multifactoriel et dépend avant tout de l'ancienneté de l'exposition au facteur VIII : le risque est majeur chez les patients non préalablement traités (PUPs) jusqu'à la 20^{ème} journée cumulée d'exposition au traitement (JCPA) tandis qu'il devient très faible au-delà de 150 JCPA. Près de 95 % des inhibiteurs sont détectés au cours des 50 premiers jours d'exposition. La population des patients préalablement traités (PTPs) est considérée comme à faible risque d'inhibiteur. Néanmoins les mécanismes et les différents facteurs de risque d'une immunisation ne sont à ce jour pas complètement élucidés. Des incertitudes persistent notamment sur le rôle joué par l'origine plasmatique ou recombinante du FVIII.

Plusieurs concentrés de FVIII sont actuellement disponibles, d'origine plasmatique ou recombinante. Il persiste actuellement un besoin à disposer de concentrés de FVIII au moins aussi efficaces, mais toujours moins immunogènes et dont les modalités d'administration permettent un allègement du traitement.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres concentrés de facteurs VIII indiqués dans le **traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques dans l'hémophilie A**.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Caractéristiques	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Facteurs VIII recombinants						
KOGENATE BAYER (octocog alfa) <i>Bayer Healthcare</i>	Cellules BHK Pleine longueur	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.	01/07/2015 (réévaluation du SMR)	Important	ASMR V	Oui
HELIXATE NEXGEN (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>			01/07/2015 (réévaluation du SMR)		-	Oui
ADVATE (octocog alfa) <i>Baxter</i>	Cellules CHO Pleine longueur	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ADVATE ne contient pas de facteur von Willebrand en quantité pharmacologiquement active, par conséquent il n'est pas indiqué dans la maladie de von Willebrand.	16/06/2004 (avis initial d'inscription) 18/01/2006 (extension chez l'enfant < 6 ans)	Important	ASMR V	Oui
REFACTO AF (morococog alfa) <i>Pfizer</i>	Cellules CHO Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). REFACTO ne contient pas de facteur von Willebrand, et n'est donc pas indiqué chez les sujets atteints de la maladie de von Willebrand.	07/07/1999 (avis d'inscription REFACTO) 29/04/2009 (avis d'inscription REFACTO AF)	Important	-	Oui
NOVOEIGHT (turocog alfa) <i>Novo Nordisk</i>	Cellules CHO Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). NOVOEIGHT peut être utilisé à tout âge.	02/04/2014 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui

NUWIQ (simoctocog alfa) <i>Octapharma</i>	Cellules humaines HEK 293 F Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). NUWIQ peut être administré à tous les groupes âge.	22/07/2015 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
ELOCTA (efmorococog alfa) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Cellules humaines HEK 293 F Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ELOCTA peut être administré à tous les groupes âge.	17/02/2016 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	<i>Non commercialisé en septembre 2016</i>
Facteurs VIII d'origine plasmatique						
FACTANE (FVIII de coagulation humain) <i>LFB-Biomédicaments</i>		Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII. Factane ne contient pas de facteur Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de Willebrand. Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune	Avis initial : non déterminé 16/10/2013 (avis d'inscription FACTANE 200 UI/mL)	Important	-	Oui (depuis 2002)
OCTANATE (FVIII de coagulation humain) <i>Octapharma</i>		Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur de Willebrand en quantité pharmacologiquement active et par conséquent n'est pas indiqué dans la maladie de Willebrand.	04/10/2006 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui

A noter que la spécialité VONCENTO, dont l'une des indications est le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A, n'est pas considéré comme un comparateur pertinent compte-tenu du SMR insuffisant octroyé dans cette indication (avis de la CT du 28 mai 2014).

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	Date d'obtention	Périmètre
Etats-Unis	Mars 2016	AMM chez l'enfant et l'adulte, en prophylaxie à long terme, prophylaxie chirurgicale et à la demande
Australie	Mars 2016	AMM chez l'enfant et l'adulte, en prophylaxie à long terme
Canada	Janvier 2016	AMM chez l'enfant et l'adulte, en prophylaxie à long terme, prophylaxie chirurgicale et à la demande
Japon	Mars 2016	AMM chez l'enfant et l'adulte, en prophylaxie à long terme
Europe	Février 2016	AMM chez l'enfant et l'adulte, en prophylaxie à long terme, prophylaxie chirurgicale et à la demande

Pays	PRISE EN CHARGE EN EUROPE	
	OUI/NON	Périmètre
Royaume-Uni	Non applicable	AMM chez l'enfant et l'adulte, en prophylaxie à long terme, prophylaxie chirurgicale et à la demande
Allemagne	Oui depuis mars 2016	
Espagne	<i>En cours</i>	
Italie	<i>En cours</i>	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données disponibles à l'appui de cette demande d'inscription sont :

- 3 études cliniques non comparatives ayant évalué IBLIAS chez des patients préalablement traités (PTPs)¹⁰ par FVIII et atteints d'une forme sévère d'hémophilie A :
 - o Deux études de phase III ayant évalué IBLIAS en prophylaxie à long terme et dans le cadre d'une chirurgie programmée, l'une chez des adultes et des adolescents âgés de plus de 12 ans pendant 1 an (étude LEOPOLD I), l'autre chez des enfants de moins de 12 ans pendant 6-8 mois (étude LEOPOLD Kids - partie A). L'étude LEOPOLD I comportait une phase d'extension d'un an supplémentaire (LEOPOLD I Extension) ;
 - o Une étude de phase II-III, ayant comparé IBLIAS en prophylaxie long terme versus traitement à la demande chez des adultes et des adolescents âgés de plus de 12 ans pendant 1 an (étude LEOPOLD II).
- Les résultats intermédiaires de la partie B de l'étude LEOPOLD KIDS, réalisée chez des enfants non préalablement traités (PUPs)¹⁰.

Ces études avaient également pour objectif d'évaluer le profil pharmacocinétique d'IBLIAS et de le comparer à celui de KOGENATE/HELIXATE¹¹. Ces données, qui ont démontré la non-infériorité en termes de pharmacocinétique entre KOGENATE/HELIXATE et IBLIAS, ne seront pas détaillées.

¹⁰ PTPs : *Previously Treated Patients* ; PUPs : *Previously Untreated Patients*.

¹¹ Shah A, Delesen H, Garger S, Lalezari S. Pharmacokinetic properties of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2015;21(6):766-71.

08.1 Efficacité chez les patients préalablement traités

L'efficacité d'IBLIAS chez les patients préalablement traités (PTPs) a été évaluée dans les études LEOPOLD I, LEOPOLD II et LEOPOLD KIDS partie A.

8.1.1 Méthodologie

8.1.1.1 Objectifs

Etudes LEOPOLD I et LEOPOLD Kids : évaluer l'efficacité et la tolérance en prophylaxie.

Etude LEOPOLD II : démontrer la supériorité du traitement prophylactique par rapport au traitement à la demande.

En l'absence de comparaison dans les études LEOPOLD I et LEOPOLD Kids, les résultats ont uniquement fait l'objet d'analyses descriptives.

Les analyses principales ont porté sur la population ITT (patients ayant reçu au moins une dose d'IBLIAS et pour lesquels les données étaient disponibles).

8.1.1.2 Principaux critères d'inclusion et de non inclusion

Ces études ont toutes inclus des patients atteints d'hémophilie A sévère (activité du FVIII < 1%).

Tous les patients avaient déjà été exposés à facteur VIII, recombinant ou plasmatique, pendant au moins 150 journées d'exposition cumulées au traitement (JCPA) pour les adolescents et les adultes et au moins 50 JCPA pour les enfants (PTPs).

L'étude LEOPOLD KIDS a inclus des patients âgés de ≤ 12 ans, tandis que les études LEOPOLD I et LEOPOLD II ont inclus des patients adolescents et adultes entre 12 et 65 ans.

Seuls les patients traités par un facteur VIII de manière à la demande au cours des 5 dernières années, sans traitement prophylactique régulier pendant plus de 6 mois consécutifs, pouvaient être inclus dans l'étude LEOPOLD II.

Les patients ayant eu ou ayant des anticorps dirigés contre le FVIII (inhibiteurs anti-FVIII $\geq 0,6$ unités Bethesda) ne pouvaient pas être inclus dans ces études.

Les patients inclus devaient être immunocompétents (CD4 > 250/ μ L), avec une sérologie HIV négative ou une charge virale contrôlée, et ne pas être atteints d'une autre coagulopathie. Les patients ayant une thrombocytopénie (<100 000/mm³), une fonction rénale altérée (créatinine sérique > 2,0mg/dL) ou une hépatopathie ne pouvaient pas être inclus.

8.1.1.3 Schémas thérapeutiques évalués

Selon les études, l'efficacité hémostatique d'IBLIAS a été évaluée :

- **En prophylaxie au long cours** : ensemble des études ;
- **En traitement à la demande** : LEOPOLD II ;
- **En prévention du risque hémorragique au décours d'une chirurgie majeure** : LEOPOLD I + KIDS et LEOPOLD II ;
- **En traitement des saignements intercurrents sous prophylaxie** : LEOPOLD I et LEOPOLD KIDS.

Les posologies étaient les suivantes :

- **Prophylaxie** :
 - o Etude LEOPOLD I : 20 à 50 UI/kg administré 2 ou 3 fois par semaine. Le schéma thérapeutique choisi était maintenu durant toute l'étude et les doses pouvaient être ajustées.
 - o Etude LEOPOLD KIDS : 25 à 50 UI/kg, administré au moins 2 fois par semaine. La dose et la fréquence étaient individualisées.

- Etude LEOPOLD II : 20 à 30 UI/kg 2 fois par semaine (faible dose) ou 30 à 40 UI/kg 3 fois par semaine (forte dose).
- **Traitement des épisodes hémorragiques (intercurrents ou à la demande)** : la dose et la fréquence des injections dépendaient de la sévérité et de la localisation. En cas d'hémorragie mineure la dose recommandée était de 10 à 20 UI/kg à répéter si besoin, avec une activité de FVIII cible comprise entre 20 et 40%. En cas d'hémorragie modérée à majeure, la dose était de 15 à 30 UI/kg toutes les 12 à 24h si nécessaire, avec une activité de FVIII cible comprise entre 30 et 60%. En cas d'hémorragie majeure menaçant le pronostic vital, la dose recommandée initiale était de 40 à 50 UI/kg, puis de 20 à 25 UI/kg toutes les 8 à 12 heures, avec une activité de FVIII cible comprise entre 80 et 100%.
- **Prévention au décours d'une chirurgie majeure** : la dose pré-opératoire administrée était de 50 UI/kg, répétée si nécessaire après 6 à 12 heures et pour au moins 10-14 jours jusqu'à cicatrisation complète, afin de maintenir une activité du FVIII de 100%.

La durée des études LEOPOLD I et II étaient de 12 mois, celle de LEOPOLD Kids de 6 mois.

8.1.1.4 Critères d'évaluation de l'efficacité hémostatique

► **Critère principal** : taux annualisé d'hémorragies totales (TAH), y compris celles non traitées. Dans l'étude pédiatrique, seules les hémorragies survenant dans les 48 heures après l'injection prophylactique d'IBLIAS étaient comptabilisées.

► **Autres critères (selon les études) :**

- Dans le traitement des hémorragies : réponse au traitement mesurée à la fin de chaque épisode selon le questionnaire rempli par les patients ou le professionnel de santé sur une échelle à 4 niveaux (faible, modéré, bon, excellent) ;
- En prévention du risque hémorragique lors d'une chirurgie majeure : évaluation du contrôle hémostatique sur une échelle à 4 niveaux (faible, modéré, bon, excellent) par le professionnel de santé, tenant compte des pertes sanguines et des besoins transfusionnels ;
- TAH selon l'origine et la localisation des saignements (hémarthroses, hémorragies spontanées, hémorragies traumatiques) ;
- Qualité de vie selon l'échelle Haemo-QoL et l'échelle EQ-5D.

Les caractéristiques des épisodes hémorragiques (sévérité et localisation) et la consommation de FVIII (nombre d'injections, nombre d'UI) ont également été renseignés.

8.1.2 Résultats des études

Les études LEOPOLD I et LEOPOLD II ont été réalisées en cross over intra-individuel afin d'utiliser deux méthodes de titrations, l'une recommandée par l'EMA et l'autre par la FDA. L'efficacité ayant été comparable avec les 2 méthodes, les résultats cliniques présentés correspondent aux résultats combinés.

8.1.2.1 Etude LEOPOLD I¹² (adultes et adolescents > 12 ans)

► **Caractéristiques des patients inclus**

Au total 62 patients ont été inclus (22 issus de la partie A de pharmacocinétique de l'étude). Aucun patient n'a été inclus en France.

L'âge médian des patients était de 30 ans (10 patients <18 ans et 2 patients >60 ans). Il s'agissait majoritairement de patients caucasiens (88,7%), traités en prophylaxie avant l'inclusion (80,6%). Tous les adolescents (<18 ans) étaient déjà sous traitement prophylaxie.

¹² Seule la partie A de l'étude LEOPOLD ayant comparé la pharmacocinétique d'IBLIAS et KOGENATE/HELIXATE a été publiée.

La majorité (71%) des patients avaient au moins une articulation cible à l'inclusion. Au cours des 12 derniers mois, le TAH médian était de 4 (0-40) chez les patients traités par prophylaxie, de 36 (0-55) chez ceux traités à la demande, et le nombre médian d'hémarthroses de 3,5.

► **Modalités de traitement**

Dix-huit patients ont reçu IBLIAS 2 fois par semaine et 44 patients ont reçu 3 injections par semaine. La fréquence d'injection était choisie par l'investigateur.

► **Exposition au traitement**

La durée moyenne de traitement a été de 361,5 ±36,0 jours représentant un nombre moyen de jours d'exposition de 143,2 ±27,6 jours (médiane : 156,5 jours). Tous les patients ont eu au moins 50 JCPA.

► **Efficacité**

Efficacité en prophylaxie

Le TAH moyen (critère principal) a été de 3,8 ±5,2 événements et la médiane de 1,0 (0,0-5,1). Environ 72% (n=45) des patients ont présenté au moins 1 saignement (236 au total).

Le TAH a été plus élevé chez les patients âgés de 12 à 17 ans que chez les adultes et il s'agissait principalement d'hémorragies traumatiques.

Le TAH moyen d'hémorragies spontanées a été de 2,5±3,5 (0,0-3,9) et le taux annualisé d'hémarthroses de 3,1 ±4,7 (0,0-3,0).

Efficacité en traitement des épisodes hémorragiques intercurrents

La majorité des épisodes hémorragiques étaient spontanés (64.8%), touchaient les articulations (79%) et étaient d'intensité légère à modéré (90%). Les hémorragies traumatiques ont représenté 33,5% des hémorragies et celles non traitées/ne nécessitant pas de traitement 1,7%.

Dans la majorité des épisodes hémorragiques une seule ou deux injections (85%) ont été nécessaires. La dose moyenne par injection était de 31,31±9,30 UI/kg

La réponse au traitement a été jugée bonne ou excellente pour 81% des épisodes hémorragiques.

Efficacité hémostatique au décours d'une chirurgie majeure programmée

IBLIAS a été évalué au cours de 8 interventions chirurgicales majeures réalisées chez 7 patients âgés de 28 à 41 ans, dont 5 interventions chirurgicales orthopédiques. La dose initiale administrée le jour de l'intervention a varié de 3 000 à 5 000 UI.

Selon les chirurgiens, le contrôle hémostatique a été bon ou excellent dans tous les cas. Deux patients ont nécessité une transfusion de sang.

► **Qualité de vie**

Les données de qualité de vie ont été comparables à l'inclusion et à 12 mois.

8.1.2.2 Etude LEOPOLD I Extension (adultes et adolescents > 12 ans)

Environ 90% (n=55/61) des patients ayant participé à LEOPOLD I ont accepté de poursuivre dans cette phase d'extension prévue pour 1 an, dont 8 adolescents entre 12 et 16 ans. Près de 80% ont été au terme de cette extension.

Les patients ont poursuivi selon le même schéma prophylactique précédent. L'exposition médiane au traitement a été de 154 JCPA.

Au cours de la deuxième année de traitement, le TAH moyen a été similaire à celui observé lors de la 1^{ère} année (3,7 ±5,0) événements avec une médiane de 2,0 [0.00; 5.09]).

Près de 80% des hémorragies survenues ont été articulaires.

8.1.2.3 Etude LEOPOLD KIDS -partie A¹³ (enfants < 12 ans)

► Caractéristiques des patients inclus

Au total 51 patients ont été suivis pendant 6 mois. Ils étaient âgés en moyenne de 6,4 ans (25 âgés de < 6 ans et 26 entre 6 et 12 ans).

La majorité des patients (78,4%) était déjà sous traitement prophylactique avant inclusion.

Le TAH moyen durant l'année précédant l'inclusion était de 7,9 ±12,1 (0-55), avec un taux annuel d'hémarthroses de 3,6 ±6,2 (0-33). Près de 27% des patients avaient au moins une articulation cible.

► Modalités de traitement

Durant l'étude 43,1% des enfants recevaient une prophylaxie par 3 injections/semaine, 39,2% des enfants 2 injections/semaine et 15,7% plus de 3 injections/semaine.

► Exposition au traitement

La durée moyenne de traitement a été de 183 ±16 jours représentant un nombre moyen de jours d'exposition de 71±17 jours (médiane : 73 jours). Un seul patient a été exposé moins de 50 JCPA.

► Efficacité

Efficacité en prophylaxie

Au total 45% (n=23/51) ont présenté au moins 1 événement hémorragique au cours des 48 heures suivant la dernière injection d'IBLIAS (53 épisodes au total).

Le taux annualisé moyen d'épisodes hémorragiques au cours des 48 heures (critère principal) a été de 2,0 ±2,9 avec une médiane de 0 (0-4,0).

Sur la durée totale de l'étude le TAH moyen a été de 3,75±4,98 et le TAH médian de 1,9. Pour les saignements spontanés, le TAH moyen a été de 0,6±1,5 chez les enfants < 6 ans et de 0,9±2,6 pour les plus âgés.

Les saignements traumatiques ont été plus fréquents dans le sous-groupe des patients les plus jeunes et les hémarthroses plus fréquentes chez les enfants les plus âgés.

Efficacité en traitement des épisodes hémorragiques intercurrents

La majorité des épisodes hémorragiques étaient d'origine traumatique (60,8%) et d'intensité légère ou modérée (96%).

La plupart des saignements (89,7%) ont été contrôlés par une ou deux injections d'IBLIAS. La dose moyenne par injection a été de 35,2 UI/kg.

La réponse a été jugée bonne ou excellente par le soignant pour 90,1% des injections : 97,8% chez les enfants < 6 ans et 81% chez les enfants ≥ 6ans.

Efficacité hémostatique dans le cadre d'une intervention chirurgicale

Un patient a reçu IBLIAS dans le cadre d'un acte chirurgical majeur (extraction dentaires). L'hémostase a jugée bonne par le chirurgien.

8.1.2.4 Etude LEOPOLD II¹⁴ (adultes et adolescents > 12 ans)

► Caractéristiques des patients

L'âge médian des patients était de 28,5 ans et 10 patients avaient <18 ans.

Il s'agissait majoritairement de patients caucasiens (45%) ou asiatiques (40%).

¹³ Ljung R, Kenet G, Mancuso ME, et al. BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe haemophilia A: results of the LEOPOLD Kids Trial. *Haemophilia*.2016;22(3):354-60.

¹⁴ Kavakli K, Yang R, Rusen L, et al. LEOPOLD II Study Investigators. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost*.2015;13(3):360-9.

La majorité (90%) des patients avaient au moins une articulation cible à l'inclusion. Au cours des 12 derniers mois, le TAH médian était de 36 (3-106), avec 2/3 d'hémarthroses, et plus élevé dans le groupe traité à la demande.

► Modalités de traitement

Au total 83 patients, traités à la demande avant inclusion, ont été randomisés dans 3 groupes :

- 21 patients dans le bras traitement à la demande
- 30 dans le bras prophylaxie faible dose : (20 à 30 UI/kg) 2 fois par semaine
- 32 dans le groupe prophylaxie forte dose : (30 à 40 UI/Kg) 3 fois par semaine

Le schéma de traitement était attribué par randomisation et la dose choisie par l'investigateur.

► Exposition au traitement

La durée moyenne de traitement a été de 354,6±49,3 jours dans le groupe traité à la demande et de 366,1±4,9 jours dans les groupes prophylaxie (données combinées), représentant un nombre moyen de jours d'exposition de respectivement 72,3±33,5 jours (médiane : 74 jours) et 138,6±25,7 jours (médiane : 154 jours). Cinq patients traités à la demande ont été exposés moins de 50 JCPA.

► Efficacité

Analyse principale

Le TAH moyen a été inférieur dans le groupe traitement à la demande par rapport aux groupes prophylaxie (cf. tableau ci-après).

Tableau 1. Analyse principale : comparaison des TAH (population ITT)

TAH	Traitement à la demande (n=21)	Traitement prophylactique (groupes combinés) (n=59)
Moyenne ± EC	57,7± 24,6	4,9± 6,8
Médiane	60,0	2,0
[Q1-Q3]	[41,7-76,3]	[0,0-7,0]
p (ANCOVA)	p<0,0001	

Environ 27% des patients sous prophylaxie n'ont pas présenté d'événement hémorragique au cours des 12 mois de l'étude. Les TAH sous prophylaxie ont été globalement plus élevés dans les groupes recevant le schéma faible dose et notamment pour les hémorragies spontanées (4,5±7,1 versus 2,6±4,9) et les hémarthroses.

Efficacité en traitement des épisodes hémorragiques

Au total 1497 épisodes hémorragiques ont été rapportés au cours de l'étude, dont près de 80% dans le groupe traité à la demande. Les épisodes hémorragiques étaient majoritairement spontanées (74%), touchaient les articulations (83%) et d'intensité modérée à légère (88,8%).

La majorité (>90%) des épisodes hémorragiques ont été traités par l'administration d'une ou deux injections d'IBLIAS quel que soit le groupe de traitement. Dix-huit épisodes (1,2%) n'ont pas nécessité l'administration d'IBLIAS.

L'évaluation de la réponse du patient au traitement a été jugée bonne ou excellente pour 68,2% des épisodes et faible pour 1,9% des épisodes.

Efficacité hémostatique dans le cadre d'une intervention chirurgicale

Une chirurgie majeure et 20 interventions chirurgicales mineures ont été rapportées au cours de l'étude. L'hémostase a été considérée dans tous les cas comme bonne ou excellente. Aucun patient n'a nécessité de transfusion sanguine.

► Qualité de vie

Il n'a pas été rapporté de modification de la qualité de vie au cours de l'étude.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Chez les patients prétraités

La tolérance d'IBLIAS a été évaluée au cours des études cliniques chez 204 patients atteints d'hémophilie A sévère et prétraités par un facteur VIII, dont 51 enfants de < 12 ans.

La population d'adolescents et d'adultes a été traitée pendant une durée médiane de 371,5 jours (92,4-749,4) au cours de laquelle les patients ont été exposés en médiane 159 jours à IBLIAS. Près de 90% des patients (n=124/201) ont cumulé au moins 100 JCPA.

La population pédiatrique (n=51) a été traitée pendant une durée médiane de 182 jours (113-216) au cours de laquelle les patients ont été exposés en médiane 73 jours à IBLIAS. Seul 1 patient a eu moins de 50 JCPA.

Tolérance générale

Près de 69% des patients inclus dans les études LEOPOLD I et II ont rapporté au moins 1 événement indésirable (EI). Parmi les 14 EI graves rapportés (EI uniques), 1 cas de syndrome coronaire aigu survenu au cours de LEOPOLD I a été considéré comme lié à IBLIAS et a conduit à l'arrêt du traitement (patient de 62 ans rétabli après une pose de stent).

Au cours de l'étude LEOPOLD Kids – Partie A 69% des patients ont rapporté au moins 1 EI. Cinq EI graves ont été rapportés, tous résolus. Le seul EI considéré comme lié au traitement a été un prurit d'intensité légère.

Les EI rapportés concernaient principalement des infections, des troubles gastrointestinaux, des affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif, des troubles généraux et du site d'administration et troubles du système nerveux.

Evénements d'intérêt particulier

Aucun décès n'est survenu.

Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du facteur VIII.

Aucune réaction anaphylactique ni aucun événement thromboembolique n'ont été rapportés au cours des essais cliniques chez les patients prétraités.

8.2.1.2 Chez les enfants naïfs : étude LEOPOLD Kids – Partie B

Cette étude évaluant IBLIAS chez des enfants non préalablement traités (PUPs) atteints d'une forme sévère d'hémophilie est en cours. Le protocole prévoit l'inclusion de 25 à 50 enfants âgés de moins de 6 ans avec une durée de traitement d'au moins 75 JCPA.

Les données après inclusion de 21 patients (cut-off juin 2016) sont disponibles. Sur ces 21 patients : 6 enfants avaient atteint 20 JCPA, 3 enfants entre 20 et 50 JCPA et 12 enfants avaient atteint au moins 50 JCPA (dont 11 plus de 100 JCPA).

Au total 38% de ces patients ont développé des inhibiteurs :

- 4 (19%) des inhibiteurs de titre élevé (≥ 5 UB/mL), après 4, 6, 9 et 19 JCPA. Trois de ces patients sont sortis de l'étude pour suivre un protocole d'induction de tolérance immune et le 4^{ème} a été maintenu dans l'attente de l'instauration de ce protocole ;
- 4 (19%) des inhibiteurs de titre faible (0,9 à <5 UB/mL), après 9 (n=2), 10 et 42 JCPA. Pour 3 patients il s'agissait d'inhibiteurs transitoires, dont les taux se sont négativés en cours d'étude.

Au moment de la procédure d'AMM, seules les données intermédiaires de cette étude après inclusion de 13 patients (cut-off au 31 décembre 2014) étaient disponibles et ont été prises en compte par l'EMA : sur les 13 PUPs inclus, dont 6 ayant complété l'étude, 6 (soit 31%) avaient développé des inhibiteurs.

Au vu des données encore limitées et considérant qu'elles ne permettaient pas de tirer de conclusion, celles-ci n'ont pas été reprises dans le RCP qui mentionne que « *la sécurité et l'efficacité d'IBLIAS chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles* ».

Les données les plus récentes, après inclusion de 21 PUPs, ont été déposées à l'EMA dans le cadre de la procédure de réévaluation des FVIII qui est en cours (cf. paragraphe 8.2.4).

8.2.2 Données issues du RCP

« Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (pouvant inclure un œdème de Quincke, une sensation de brûlure et de piqûre au site de perfusion, des frissons, des bouffées de chaleur, une urticaire généralisée, des céphalées, une éruption urticarienne, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).

L'apparition d'anticorps dirigés contre les protéines de souris et de hamster et la survenue de réactions d'hypersensibilité associées sont possibles.

Les patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII. L'apparition de ce type d'inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie. »

Les effets indésirables d'IBLIAS mentionnés au RCP sur la base des études cliniques sont les suivants :

- Effets fréquents par ordre de gravité ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : lymphadénopathie, palpitations, tachycardie sinusale, douleur abdominale, gêne abdominale, dyspepsie, pyrexie, gêne thoracique, réactions au site d'injection (dont extravasation au site d'injection, hématome, douleur au site d'injection, prurit, gonflement), céphalées, sensations vertigineuses, insomnies, prurit, éruption cutanée (dont éruption érythémateuse et éruption prurigineuse), dermite allergique ;
- Effets peu fréquents par ordre de gravité ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : hypersensibilité, urticaire, bouffées de chaleur.

« Immunogénicité

L'immunogénicité d'IBLIAS a été évaluée chez des patients préalablement traités. Au cours des essais cliniques menés avec IBLIAS chez environ 200 patients pédiatriques et adultes atteints d'hémophilie A sévère (FVIII $< 1\%$) et préalablement exposés à des concentrés de facteur VIII depuis 50 jours ou plus, aucune apparition d'inhibiteurs n'a été observée.

Population pédiatrique

Au cours des études cliniques réalisées chez 71 patients pédiatriques préalablement traités, la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants ont été similaires à celles observées chez les adultes. »

« Patients non préalablement traités

La sécurité et l'efficacité d'IBLIAS chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles. »

8.2.3 Données issues du PGR

IBLIAS fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques Européen, dont la dernière version a été validée en décembre 2015. Les risques mentionnés sont repris résumés dans le tableau ci-après :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> • Développement d'inhibiteurs de facteur VIII • Hypersensibilité et réactions allergiques
Risques potentiels importants	<ul style="list-style-type: none"> • Evènements cardiovasculaires et thrombogènes • Erreurs médicamenteuses, confusion dans la concentration du produit
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> • Risques chez les femmes, y compris pendant la grossesse et l'allaitement • Risques chez les patients avec insuffisance hépatique sévère • Risques chez les patients non préalablement traités • Risques chez les patients âgés de plus de 65 ans

En plus des activités de pharmacovigilance de routine, IBLIAS sera intégré au programme de pharmacovigilance européen EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance) et au registre pédiatrique européen pour la prise en charge de l'hémophilie PedNet.

8.2.4 Autres données

8.2.4.1 Evaluation européenne en cours à l'EMA sur le risque d'inhibiteurs

En juillet 2016, le PRAC a lancé une procédure d'évaluation du risque de développement d'inhibiteurs chez les patients hémophiles A naïfs débutant un traitement par un FVIII d'origine recombinante ou plasmatisque, incluant IBLIAS. Cette procédure a été lancée suite à la publication des résultats de l'étude SIPPET¹⁵ qui suggèrent que le risque d'inhibiteurs chez les patients hémophiles A sévères non précédemment traités est plus important avec les concentrés de FVIII recombinants qu'avec ceux d'origine plasmatisque. A noter que cette étude n'a pas évalué les FVIII les plus récents tels que KOVALTRY/IBLIAS.

Le PRAC a demandé aux laboratoires titulaires des AMM de soumettre l'ensemble des données disponibles, en particulier dans la population des hémophiles sévères.

Les conclusions du PRAC sont attendues pour mars 2017.

8.2.4.2 Suite de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de KOGENATE/HELIXATE

Pour rappel, le PRAC avait décidé en janvier 2015 de réaliser une méta-analyse des trois principales études publiées (RODIN 2013⁴, Calvez *et al.* 2014⁵, Collins *et al.* 2014⁶) ayant évalué le risque d'apparition d'inhibiteurs chez les hémophiles A sévères naïfs avec l'ensemble des FVIII recombinants.

Les conclusions du PRAC rendues en avril 2016 (méta-analyse non publiée) sont similaires à celles de 2013 qui avaient été rendues sur la base des études prises individuellement¹⁶ : « *les éléments de preuve actuels, pris globalement, ne confirment pas que Kogenate Bayer/Helixate NexGen sont associés à un risque accru de développer des inhibiteurs par rapport aux autres facteurs VIII recombinants chez les patients non préalablement traités* ». Le PRAC a indiqué que les résultats de cette méta-analyse suggéraient une augmentation du risque d'inhibiteurs avec KOGENATE Bayer/HELIXATE comparativement à ADVATE (37% versus 26%) chez les PUPs, mais qu'il existait de multiples limites méthodologiques à leur interprétation.

Il a été décidé que les RCP de ces spécialités devaient être actualisés afin de refléter les données cliniques disponibles.

¹⁵ Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. NEJM 2016;374(21):2054-64.

¹⁶ Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A treated with recombinant factor VIII products. EMA/PRAC/332348/2016. 13 mai 2016.

08.3 Résumé & discussion

8.3.1 Patients préalablement traités (PTPs)

IBLIAS a été évalué au cours de 3 études cliniques non comparatives chez des patients préalablement traités atteints d'une hémophilie sévère : deux études d'une durée d'un an chez des adultes et adolescents âgés de ≥ 12 ans (LEOPOLD I et LEOPOLD II) et une étude d'une durée de 6 mois chez des enfants âgés de < 12 ans ayant cumulé au moins 50 JCPA (LEOPOLD Kids partie A).

Au total 204 patients ont été inclus, dont 153 patients âgés de ≥ 12 ans, 26 âgés entre 6 et 12 ans et 25 âgés de < 6 ans. Parmi la population d'adolescents et d'adultes, 140 patients ont été traités pendant au moins 12 mois dont 55 patients pendant 24 mois.

En prophylaxie à long terme, IBLIAS s'est montré efficace pour la prévention des saignements avec des schémas d'administration de 2 à 3 injections par semaine. Chez les adultes et les adolescents (LEOPOLD I) le TAH moyen a été de $3,8 \pm 5,2$, (critère principal) avec un taux d'hémorragies spontanées annualisé moyen de $2,5 \pm 3,5$ (0,0-3,9). Le TAH a été similaire au cours de l'année supplémentaire de suivi (phase d'extension).

Dans la population pédiatrique (LEOPOLD Kids) le taux annualisé moyen d'épisodes hémorragiques au cours des 48 heures post-injections (critère principal) a été de $2,0 \pm 2,9$ et celui sur toute la durée de l'étude de $3,8 \pm 5,0$.

Dans les études LEOPOLD I et II, au moins 85% des épisodes hémorragiques intercurrents sous prophylaxie ont été traités avec une ou deux injections d'IBLIAS et la réponse au traitement a été jugée bonne ou excellente par le soignant dans plus de 80% des cas (98% chez les enfants < 6 ans). Pour les adultes et adolescents uniquement traités à la demande (LEOPOLD II), la réponse du patient au traitement a été jugée bonne ou excellente dans 68% des cas et modérée pour environ 30%. IBLIAS n'a pas été évalué en traitement à la demande chez les enfants âgés de < 12 ans.

En prévention des saignements en cas de chirurgie majeure (n= 10) ou mineure (n=20), le contrôle hémostatique a été jugé bon ou excellent par le chirurgien dans tous les cas.

Aucun cas d'inhibiteurs du facteur VIII ou d'événement thromboembolique n'a été rapporté au cours des études chez les patients préalablement traités. Le profil de tolérance est apparu conforme à ce qui est attendu et connu pour les autres FVIII et similaire chez l'enfant et l'adulte

8.3.2 Patients non préalablement traités (PUPs)

L'étude LEOPOLD Kids - Partie B évaluant IBLIAS chez des enfants de moins de 6 ans hémophiles sévères naïfs de traitement est en cours (résultats finaux attendus pour 2019). Les données intermédiaires de tolérance portant sur le risque d'inhibiteurs ont été déposées par le laboratoire à la demande de la HAS.

Parmi les 21 enfants inclus au 31 juin 2016 (25 à 50 prévus), 8 avaient développé des inhibiteurs soit 38% : 4 (19%) des inhibiteurs de titre élevé (3 sont sortis de l'étude et 1 a été maintenu dans l'attente de l'instauration d'un protocole de tolérance immune) et 4 (19%) des inhibiteurs de titre faible (inhibiteurs transitoires pour 3 d'entre eux).

Parmi ces 21 enfants 12 avaient atteint au moins de 50 JCPA (dont 11 plus de 100 JCPA).

Discussion :

Le développement d'inhibiteurs est la complication la plus redoutée et la plus grave chez les patients non préalablement traités qui débutent un traitement par FVIII, plus particulièrement en cas d'hémophilie A sévère. Les données documentant ce risque avec IBLIAS sont actuellement limitées.

L'analyse intermédiaire de l'étude LEOPOLD Kids - Partie B a montré que 38% des 21 enfants naïfs inclus ont développé des inhibiteurs, soit un risque à la limite supérieure de ce qui est attendu dans cette population. Leur interprétation reste néanmoins délicate au vu du très faible effectif évalué et qu'il s'agisse de résultats intermédiaires. Au moment de l'octroi de l'AMM, seules les données après inclusion de 9 puis 13 PUPs étaient disponibles (apparition d'inhibiteurs chez respectivement 22% et 31% des patients).

On peut s'interroger sur le fait que IBLIAS ait le même profil d'immunogénicité qu'HELIXATE, spécialité pour laquelle il persiste des interrogations, en raison de leur homologie structurelle. Lors du processus d'AMM, l'EMA n'a pas identifié d'élément de qualité qui pourrait laisser penser que IBLIAS soit plus ou moins immunogène qu'HELIXATE.

Les résultats finaux de l'étude LEOPOLD Kids - Partie B ainsi que ceux de l'étude en vie réelle TAURUS (attendus en 2019) devrait permettre de documenter davantage ce risque.

A noter que la question plus large du risque accru d'inhibiteur associé à l'usage des concentrés de FVIII recombinant comparés aux produits plasmatiques est actuellement discutée par le PRAC. Une procédure d'évaluation, portant plus particulièrement sur la population des patients naïfs a débuté en juillet 2016. Dans le cadre de cette procédure, qui concerne tous les FVIII, les données les plus récentes dont celles relatives à IBLIAS seront prises en compte. Les premières conclusions sont attendues pour mars 2017.

Dans les 2 populations, il n'y a pas de donnée sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...) par rapport aux traitements existants.

08.4 Programme d'études

Trois études sont actuellement en cours ou à venir :

- **LEOPOLD Kids - partie B** : partie B de l'étude non contrôlée LEOPOLD Kids réalisée chez des enfants hémophiles sévères non préalablement traités. La fin de l'étude est attendue début 2019.
- **LEOPOLD Kids - extension** : étude d'extension de l'étude pédiatrique. La fin de l'étude est attendue en 2020.
- **Etude TAURUS (demande de l'EMA)** : étude multicentrique internationale de suivi en vie réelle qui sera mise en place dès la commercialisation d'IBLIAS, qui inclura des centres de référence de traitement de l'hémophilie (CRTHs) français. Cette étude a pour objectif de fournir des données d'efficacité et de tolérance d'IBLIAS en prophylaxie et devra permettre le suivi des patients développant un inhibiteur. La fin de l'étude est attendue en 2019.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A 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 A est substitutif et repose sur l'administration de concentrés de facteur VIII de coagulation. Selon les recommandations, ils peuvent être administrés¹⁷ :

- en traitement 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 la desmopressine ou l'acide tranexamique,
- en traitement préventif :
 - o en prophylaxie primaire : elle concerne les enfants hémophiles sévères avant l'âge de deux ans et la survenue de la deuxième hémarthrose,
 - o en prophylaxie secondaire (à long terme ou périodique) après la survenue de la deuxième hémarthrose,
 - o en prévention des saignements en cas de chirurgie ou d'actes invasifs (selon la sévérité et le risque hémorragique attendu).

Place d'IBLIAS dans la prise en charge de l'hémophilie A

Au vu des données cliniques disponibles et des incertitudes actuelles concernant le risque d'inhibiteurs chez les patients hémophiles sévères non préalablement traités, la Commission considère qu'IBLIAS est un traitement :

- de première intention chez les patients hémophiles A préalablement traités et chez les patients atteints d'une forme mineure ou modérée d'hémophilie non préalablement traités (PUPs) ;
- de dernière intention chez les patients atteints d'hémophilie A sévère non préalablement traités.

¹⁷ 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

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'hémophilie A est une maladie génétique hémorragique constitutionnelle de transmission récessive liée à l'X et résultant d'un déficit en facteur de coagulation VIII. Elle se caractérise principalement par des hémarthroses et des hématomes spontanés ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme. Cette pathologie est généralement grave, pouvant menacer le pronostic vital.

► IBLIAS est un traitement de substitution à visée curative ou prophylactique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'IBLIAS est important.

► Au vu des données cliniques actuellement disponibles, IBLIAS représente un traitement :

- de première intention chez les patients hémophiles A préalablement traités quelle que soit la sévérité de l'hémophilie et chez les patients non préalablement traités (PUPs) atteints d'une forme mineure ou modérée d'hémophilie ;
- de dernière intention chez les patients avec une hémophilie A sévère non préalablement traités.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique :

Compte-tenu de l'absence de donnée sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...) par rapport aux traitements existants, IBLIAS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hémophilie B.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par IBLIAS est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données cliniques d'efficacité et de tolérance disponibles,
- et de l'absence d'étude comparative,

la Commission considère que IBLIAS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement et la prophylaxie de l'hémophilie A par rapport aux autres traitements disponibles.

010.3 Population cible

Selon les données du réseau FranceCoag¹⁸, environ 5 400 patients atteints d'une hémophilie A sont actuellement suivis¹⁹ en France et donc susceptibles de recevoir un concentré de facteur VIII tel que IBLIAS.

¹⁸ Le réseau FranceCoag est un dispositif national reposant sur un suivi de cohorte de patients porteurs d'un déficit héréditaire en protéines coagulantes, dont l'hémophilie, coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire depuis 2004.

¹⁹ Réseau Francecoag. Mise à jour septembre 2015. Accessible sur le site <http://www.francecoag.org>.