

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 juillet 2015

NUWIQ 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon de poudre - 1 seringue préremplie en verre de 2,5 ml avec aiguille avec tampons alcoolisés avec dispositif de transfert (CIP : 34009 550 040 2 8)

NUWIQ 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon de poudre - 1 seringue préremplie en verre de 2,5 ml avec aiguille avec tampons alcoolisés avec dispositif de transfert (CIP : 34009 550 040 3 5)

NUWIQ 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon de poudre - 1 seringue préremplie en verre de 2,5 ml avec aiguille avec tampons alcoolisés avec dispositif de transfert (CIP : 34009 550 040 4 2)

NUWIQ 2 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon de poudre - 1 seringue préremplie en verre de 2,5 ml avec aiguille avec tampons alcoolisés avec dispositif de transfert (CIP : 34009 550 040 6 6)

Laboratoire OCTAPHARMA SAS

DCI	simoctocog alfa
Code ATC (2015)	B02BD02 (Facteur VIII de coagulation humaine, recombinant)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). NUWIQ peut être administré à tous les groupes d'âges »

SMR	Important
ASMR	NUWIQ 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	NUWIQ fait partie des concentrés de facteur VIII de première intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie A.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 22/07/2014 NUWIQ fait l'objet d'un PGR européen (cf. section 08.3)
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	2015	
	B	Sang et organes hématopoïétiques
	B02	Antihémorragiques
	B02B	Vitamine K et autres hémostatiques
	B02BD	Facteurs de la coagulation sanguine
	B02BD02	facteur VIII de la coagulation recombinant (simoctocog alfa)

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de NUWIQ sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, nouveau concentré de facteur VIII de coagulation humaine recombinant indiqué dans l'hémophilie A.

NUWIQ, dont le principe actif est le simoctocog alfa, est un concentré de facteur VIII recombinant à domaine B tronqué. Il s'agit du premier facteur VIII recombinant produit sur cellules hôtes d'origine humaine (cellules rénales embryonnaires humaines HEK 293 F).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

NUWIQ peut être administré à tous les groupes d'âges. »

04 POSOLOGIE

Patients non préalablement traités

La sécurité et l'efficacité de NUWIQ chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies.

Posologie

La posologie et la durée du traitement de substitution 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 s'exprime en Unités Internationales (UI) selon le standard actuel de l'OMS pour les facteurs VIII. L'activité coagulante du facteur VIII dans le plasma

s'exprime soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport au Standard International pour le facteur VIII plasmatique).

Une Unité Internationale (UI) d'activité du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans un ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII d'environ 2 % de l'activité normale ou 2 UI/dl. La dose nécessaire est calculée selon la formule suivante :

- I. Nombre d'unités à administrer = poids corporel (en kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl)
- II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (en % par rapport à la normale) = $\frac{2 \times \text{nombre d'UI administrées}}{\text{poids corporel (en kg)}}$

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées de façon individuelle en fonction de l'efficacité clinique constatée.

En cas de survenue des événements hémorragiques suivants, l'activité coagulante du facteur VIII ne doit pas chuter en dessous du taux d'activité plasmatique indiqués (en % de la normale ou en UI/dl) pendant la période correspondante. Le tableau suivant peut servir de guide pour la détermination des posologies lors des épisodes hémorragiques et des interventions chirurgicales.

Intensité de l'hémorragie / Type d'intervention chirurgicale	Taux de Facteur VIII nécessaire (%) (UI/dL)	Fréquence des injections (heures) / Durée du traitement (jours)
<u>Hémorragies</u> Début d'hémarthroses, saignements musculaires ou buccaux	20-40	Répéter toutes les 12 à 24 heures pendant 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.
Hémarthroses et hémorragies musculaires plus étendues, ou hématomes	30-60	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60-100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
<u>Intervention chirurgicale</u> Chirurgie mineure dont les extractions dentaires	30-60	Toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
Chirurgie majeure	80-100 (pré- et post-opératoire)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à obtention d'une cicatrisation adéquate, puis administrer le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir une activité coagulante du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl).

Prophylaxie

Pour le traitement prophylactique à long terme des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A sévère, les posologies habituelles sont de 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel, tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, et particulièrement chez le sujet jeune, il peut être nécessaire d'administrer le produit à intervalles plus courts ou d'augmenter les doses.

Au cours du traitement, il est conseillé d'effectuer une détermination appropriée des taux de facteur VIII afin d'évaluer la dose à administrer ainsi que la fréquence de renouvellement des

injections. Dans le cas particulier d'intervention chirurgicale majeure, un contrôle précis du traitement substitutif par des mesures de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable. Selon les patients, la réponse au facteur VIII peut varier, entraînant des taux de récupération *in-vivo* et des demi-vies différents.

Population pédiatrique

La posologie est la même chez les adultes et chez les enfants. Cependant, chez les enfants, il peut être nécessaire d'administrer le produit à des intervalles plus courts ou d'augmenter les doses. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

Aucune donnée n'est disponible pour les enfants âgés de moins de 2 ans.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

L'hémophilie A est une maladie de transmission héréditaire, selon un mode récessif, liée au sexe (chromosome X), due à un déficit en facteur VIII. 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, confirmé par le dosage du facteur VIII.

Les saignements les plus fréquents sont articulaires (hémarthroses pathognomoniques de l'hémophilie A) 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 A dépend du taux plasmatique du facteur VIII :

- 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 2013, parmi les 5 007 patients hémophiles A suivis en France, 35% avaient une forme sévère, 15% une forme modérée et 50% 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. Le traitement

¹ 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.

² Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). 2^{ème} édition. 2012.

³ Chambost H, et al. Actualité sur le risque de survenue d'inhibiteur à l'initiation du traitement par concentré de facteur VIII dans l'hémophilie A sévère. Revue d'oncologie hématologie pédiatrique (2015). <http://dx.doi.org/10.1016/j.oncohp.2015.03.002>.

substitutif permet aujourd'hui d'éviter ces complications. 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 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 basée sur le traitement substitutif : administration intraveineuse de concentrés de facteur VIII 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.

Depuis la forte réduction du risque de transmission de maladies infectieuses liée à l'utilisation des facteurs de la coagulation, le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII est la complication la plus sévère du traitement, qui se manifeste par une réponse clinique au traitement 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. En cas d'hémophilie A modérée ou mineure, elle serait plutôt de l'ordre de 5 à 10 %. Chez ces patients, la présence d'inhibiteurs peut aggraver l'hémophilie en neutralisant le facteur VIII endogène et ainsi convertir le phénotype du patient, de mineur / modéré à sévère.

Cette complication 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 complexe prothrombique activé (agents dits « by-passant ») peut être une alternative au facteur VIII. Néanmoins ces traitements dont l'objectif est de court-circuiter la voie endogène de la coagulation ont une efficacité plus aléatoire que le FVIII, sont potentiellement thrombogènes et il n'existe pas de marqueur biologique de suivi de leur efficacité. En cas d'hémophilie A sévère avec inhibiteur, il est donc recommandé d'instaurer rapidement un protocole d'induction de tolérance immunitaire (ITI) pour tenter d'éradiquer les anticorps inhibiteurs chez les patients nouvellement immunisés.

Le risque d'immunisation est multifactoriel, dépendant avant tout de l'ancienneté de l'exposition au facteur VIII : le risque est majeur chez les patients non préalablement traités jusqu'à la 20^{ème} journée cumulée de traitement 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 est considérée comme à faible risque d'inhibiteur.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. Certains sont liés au patient et non modifiables : hémophilie A sévère, présence de certains types d'anomalies génétiques, ethnie non caucasienne (en particulier africaine), antécédent familial d'inhibiteur. D'autres sont liés aux modalités d'administration du facteur VIII (âge précoce lors du premier traitement, intensité du traitement, mode de production). Les facteurs VIII recombinants et plasmatiques pourraient également avoir une immunogénicité différente (ce dernier point est controversé⁴).

Plusieurs concentrés de FVIII sont aujourd'hui disponibles. On distingue ceux d'origine plasmatique (pdFVIII), les premiers à avoir été mis sur le marché, de ceux obtenus par génie génétique, les FVIII recombinants (rFVIII). Les premiers rFVIII développés sont dits complets ou entiers, tandis que les plus récents sont dépourvus du domaine B qui n'est pas nécessaire à la

⁴ 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.

fonction hémostatique. Tous les FVIII recombinants actuellement commercialisés sont produits à partir de deux lignées cellulaires de mammifère: cellules de rein de hamster nouveau-né (BHK) ou cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO), cellules de classe B selon la classification ICH Q5A⁵ évaluant la sécurité virologique des produits issus de la biotechnologie.

NUWIQ est un nouveau concentré de FVIII recombinant à domaine B tronqué dont le principe actif est le simoctocog alfa. Le processus de sécurisation virale comporte une nanofiltration à travers une membrane de très faible porosité (20 nm) et un traitement Solvant/Détergent S/D. Il s'agit du premier facteur VIII recombinant produit sur cellules hôtes d'origine humaine (cellules rénales embryonnaires humaines HEK 293 F). Ces cellules sont classées A selon la classification ICH Q5A5 à savoir le niveau le plus élevé en termes de sécurité virale. Aucun produit d'origine animale ou humaine n'est ajouté au cours du procédé de fabrication ou au médicament final.

⁵ International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1999 september 23. Viral safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell lines of Human or Animal Origin Q5A (R1) (CPMP/ICH/295/95)

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**. On distingue habituellement deux types de concentrés de FVIII :

- Concentrés de facteurs VIII recombinants : HELIXATE NexGen, KOGENATE Bayer, REFACTO AF, ADVATE et NOVOEIGHT.
- Concentrés de facteurs VIII d'origine plasmatique : FACTANE et OCTANATE.

NOM (DCI) Laboratoire	Caractéristiques	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Facteurs VIII recombinants						
KOGENATE BAYER (octocog alfa) Bayer	2 ^{ème} génération 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.	25/10/2000 (avis initial d'inscription)	important	ASMR V par rapport aux autres FVIII recombinants	Oui
HELIXATE NEXGEN (octocog alfa) CSL Behring			08/11/2000 (avis initial d'inscription)		-	Oui
ADVATE (octocog alfa) Baxter	3 ^{ème} génération 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 de moins de 6 ans)	important	ASMR V par rapport aux autres FVIII recombinants	Oui
REFACTO AF (moroctocog alfa) Pfizer	3 ^{ème} génération 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 (inscription REFACTO AF)	important	-	Oui
NOVOEIGHT (turoctocog alfa) Novo Nordisk	3 ^{ème} génération 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 par rapport aux autres traitements disponibles	Oui

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 (inscription FACTANE 200UI/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 par rapport aux autres FVIII disponibles	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 sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI (date d'octroi)/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Europe	Oui (22/07/2014)	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). NUWIQ peut être administré à tous les groupes d'âges
Australie	Oui (5/11/2014)	
Canada	Oui (23/10/2014)	

Des demandes d'AMM sont en cours d'évaluation aux Etats-Unis et en Suisse notamment.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Périmètre(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (à 100%)	AMM
Grande-Bretagne	Oui (à 100%)	AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de cette demande d'inscription, le laboratoire a présenté les données cliniques provenant des études suivantes :

- deux études pivots de phase III non comparatives, l'une ayant évalué NUWIQ chez des adultes de 18 à 75 ans (GENA-08), l'autre chez des enfants de 2 à 12 ans (GENA-03) ;
- une étude monocentrique de phase III non comparative et sa phase de suivi (GENA-09 et GENA-04), menées en Russie, ayant évalué NUWIQ chez des adultes ;
- une étude de phase II de pharmacocinétique (étude GENA-01) ayant évalué NUWIQ chez des adolescents et des adultes âgés entre 12 et 65 ans.

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

NUWIQ a été évalué uniquement chez des patients préalablement traités par FVIII et atteints d'une forme sévère d'hémophilie A.

08.1 Efficacité

Les résultats des études GENA-09 et GENA-04 ne seront pas présentés car il s'agit d'études menées en Russie dans une population peu représentative de la population des hémophiles A suivis en France (forme évoluée d'arthropathie, lourds antécédents d'épisodes hémorragiques et traitement sous-optimal).

Les résultats de l'étude GENA-01 seront brièvement présentés bien que s'agissant d'une étude de phase II évaluant les critères d'efficacité comme des critères de jugement secondaires, car il s'agit de la seule étude à avoir évalué l'efficacité de NUWIQ dans le traitement à la demande des hémorragies chez des patients sans prophylaxie à long terme.

8.1.1 Méthodes des études GENA-01, GENA-03 et GENA-08

8.1.1.1 Critères d'inclusion et de non-inclusion

Ces trois études ont inclus des patients atteints d'une hémophilie A sévère définie par une activité coagulante du FVIII < 1 % pour les enfants et ≤ 1 % pour les adolescents et adultes. Tous les patients avaient déjà été exposés à un traitement par un FVIII (adulte ≥ 150 JCPA, enfant ≥ 50 JCPA).

Les patients inclus devaient être immunocompétents (CD4 > 200/μL), avec une sérologie HIV négative ou une charge virale contrôlée, et ne pas être atteints d'une autre coagulopathie.

Les patients ayant eu ou ayant des anticorps dirigés contre le FVIII (inhibiteurs anti-FVIII ≥ 0,6 unités Bethesda) ne pouvaient pas être inclus.

8.1.1.2 Schémas posologiques

Au cours des études NUWIQ était administré selon les schémas suivants :

- **En prophylaxie à long terme** : 30 à 40 UI/kg 1 jour sur 2 pendant 6 mois et au moins 50 JCPA, avec 2 augmentations de 5 UI/kg possibles en cas de réponse insuffisante (≥ 2 saignements spontanés dans le mois). Dans l'étude pédiatrique GENA-03, un amendement a assoupli ce schéma pour également permettre une administration 3 fois par semaine.
- **Dans le traitement des épisodes hémorragiques** : la dose et le rythme des injections dépendaient de la localisation, de l'intensité du saignement et de l'état clinique du patient. En cas d'hémorragie mineure la dose recommandée était de 20 à 30 UI/kg toutes les 12 à 24h jusqu'à sa résolution. En cas d'hémorragie modérée à majeure, la dose était de 20 à 30 UI/kg toutes les 12 à 24h. En cas d'hémorragie majeure à menaçant le pronostic vital, la dose recommandée initiale était de 50 à 60 UI/kg, puis de 20 à 25 UI/kg toutes les 8 à 12 heures.
- **En prévention du risque hémorragique chirurgical** : la dose et la durée du traitement dépendaient du type de chirurgie. En cas de chirurgie mineure, notamment d'extraction dentaire, la dose de charge pré-opératoire était de 25 à 30 UI/kg, répétée toutes les 12 à 24 heures jusqu'à cicatrisation complète. En cas de chirurgie majeure, la dose pré-opératoire était de 50 UI/kg, répétée si nécessaire après 6 à 12 heures et pour au moins 6 jours jusqu'à cicatrisation complète.

8.1.1.3 Critères d'évaluation de l'efficacité

Dans toutes les études présentées, l'efficacité hémostatique de NUWIQ a été évaluée sur une échelle de quatre items, selon des critères de jugement propres à chaque situation (prophylaxie ou traitement des épisodes hémorragiques).

En traitement prophylactique à long terme, le critère de jugement principal de l'efficacité était la fréquence mensuelle des événements hémorragiques spontanés au cours de l'étude (nombre de saignements dans l'étude/nombre de mois). L'évaluation était faite par le patient adulte ou par les parents de l'enfant le cas échéant, après au moins 50 JCPA et à la fin de l'étude :

- Excellente : < 0,75 saignement spontané mensuel ;
- Bonne : de 0,75 à 1 saignement spontané mensuel ;
- Modérée : ≥ 1,0 -1,5 saignement spontané mensuel ;
- Médiocre : > 1,5 saignement spontané mensuel.

La fréquence des épisodes hémorragiques traumatiques et de l'ensemble des épisodes quelle qu'en soit l'origine étaient des critères secondaires de jugement.

Dans le traitement des épisodes hémorragiques, l'efficacité hémostatique de NUWIQ était évaluée 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'évaluation était faite par le patient adulte lui-même (avec l'investigateur si l'injection était faite à l'hôpital) ou par les parents. L'efficacité était ainsi définie :

- Excellente : soulagement rapide de la douleur et/ou amélioration nette des signes objectifs de saignement dans un délai d'environ 8 heures après 1 seule injection ;
- Bonne : réel soulagement de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement dans un délai d'environ 8 à 12 heures après 1 injection et épisode ayant nécessité un maximum de 2 injections pour une résolution complète ;

- Modérée : effet bénéfique probable ou léger dans un délai d'environ 12 heures après la 1^{ère} injection et épisode ayant nécessité plus de 2 injections pour une résolution complète ;
- Aucune efficacité : aucune amélioration après 12 heures ou aggravation des symptômes ayant nécessité plus de 2 injections pour une résolution complète.

Le succès clinique était défini par une efficacité « bonne » ou « excellente ».

En prévention du risque hémorragique chirurgical, le critère de jugement de l'efficacité prophylactique était la perte sanguine. L'efficacité globale était évaluée à partir de deux appréciations, l'une faite à la fin de l'intervention (évaluation par le chirurgien), l'autre à la fin de la période post-opératoire d'observation (évaluation par le chirurgien et l'hématologue).

A la fin de chaque acte chirurgical, l'efficacité était qualifiée de :

- Excellente : la perte sanguine per-opératoire était < à la perte moyenne escomptée pour le même type d'acte effectué chez un patient comparable (sexe, âge, stature) ne souffrant pas de trouble de l'hémostase ;
- Bonne : la perte sanguine per-opératoire était > à la perte moyenne escomptée, mais plus faible que la perte maximale attendue pour le même type d'acte effectué chez un patient comparable (sexe, âge, stature) sans trouble de l'hémostase ;
- Modérée : la perte sanguine per-opératoire était > à la perte maximale attendue pour le même type d'acte effectué chez un patient comparable (sexe, âge, stature) sans trouble de l'hémostase ; néanmoins le saignement a été contrôlé ;
- Aucune efficacité : le saignement per-opératoire n'était pas contrôlé, nécessitant le recours à un autre facteur VIII.

A la fin de la période d'observation post-opératoire :

- Excellente : absence de saignement et de suintement post-opératoires qui n'étaient pas dus à des complications de la chirurgie. Tout saignement post-opératoire a été contrôlé par l'administration de NUWIK, comme attendu pour ce type d'interventions.
- Bonne : absence de saignement et de suintement qui n'étaient pas dus à des complications de la chirurgie. Le contrôle des saignements post-opératoires a nécessité l'augmentation des doses ou du nombre d'injections de NUWIK, contrairement à ce qui est attendu pour ce type d'interventions.
- Modérée : quelques saignements et suintements qui n'étaient pas dus à des complications de la chirurgie. Le contrôle des saignements post-opératoires a nécessité l'augmentation des doses ou du nombre d'injections de NUWIK, contrairement à ce qui est attendu pour ce type d'interventions.
- Aucune efficacité : saignements post-opératoires massifs et non contrôlés. Le contrôle des saignements a nécessité d'avoir recours à autre FVIII.

Le succès clinique était défini par une efficacité « bonne » ou « excellente ».

Un comité indépendant de surveillance des données était tenu de réévaluer toutes les évaluations de l'efficacité faites par le patient ou l'investigateur. En cas de discordance, l'évaluation faite par le patient ou l'investigateur était celle retenue pour l'analyse.

En l'absence de comparaison, les résultats avec NUWIK ont uniquement fait l'objet d'analyses descriptives. Les analyses principales ont porté sur la population ITT (patients ayant reçu au moins une dose de NUWIK et pour lesquels les données étaient disponibles).

Dans l'étude pédiatrique, une stratification était prévue selon l'âge : de 2 à 5 ans et de 6 à 12 ans.

8.1.2 Etude GENA-08 : efficacité chez l'adulte

L'étude GENA-08 est une étude de phase III ouverte, non comparative, multicentrique (11 centres en Australie, Bulgarie, Allemagne et UK), réalisée entre juin 2010 et janvier 2012.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de NUWIQ chez des patients atteints d'hémophilie A sévère, âgés entre 18 et 75 ans et préalablement traités par un autre facteur VIII (au moins 150 JCPA). L'efficacité était évaluée dans 3 situations : en prophylaxie, en traitement à la demande sous prophylaxie et en prévention avant chirurgie programmée (critères principaux).

Tous les patients recevaient NUWIQ en prophylaxie au cours de l'étude. Ils devaient être exposés pendant au moins 50 JCPA et suivis au moins 6 mois, ou jusqu'à l'arrêt prématuré de l'étude.

Résultats

Au total 32 patients ont été inclus dans l'étude. Ces patients étaient âgés en moyenne de 37 ans (intervalle : 18-75), dont un seul âgé de 75 ans. Plus de 90 % d'entre eux étaient d'origine caucasienne et un seul patient avait un antécédent familial d'inhibiteur. Avant leur inclusion 66 % des patients étaient sous traitement prophylactique, les autres étaient uniquement traités à la demande.

Trente et un (31) patients ont été exposés plus de 50 jours à NUWIQ et ont été suivis pendant au moins 176 jours.

Efficacité en prophylaxie à long terme

Les 32 patients inclus ont reçu au moins une injection de NUWIQ en prophylaxie, en moyenne pendant 85 JCPA (de 16 à 100 JCPA) et 6 mois de traitement (1,3-7,3), à la dose moyenne de 32,8 UI/kg administrée tous les deux jours.

Durant l'étude, 50 % des patients ont eu moins un épisode hémorragique (n=44). La moitié des patients (16/32) n'a rapporté aucun épisode hémorragique, environ un tiers (11/32) a rapporté un seul épisode et 5 patients ont rapporté entre 5 et 8 épisodes. Le taux annualisé moyen a été de 2,3 épisodes par patient (médiane de 0,9). Près de 60 % des épisodes étaient spontanés (26/44) et 64 % (28/44) ont été jugés mineurs. Parmi les 44 épisodes, 14 jugés mineurs n'ont pas nécessité de traitement par facteur VIII.

Le taux mensuel moyen d'épisode spontané au cours de l'étude a été de 0,095 par patient. L'efficacité prophylactique de NUWIQ, évaluée par la fréquence des saignements spontanés (critère principal) a été jugée excellente (< 0,75 épisode/mois) par 100 % des patients.

Quand tous les épisodes de saignement étaient pris en compte, spontanés ou non, l'efficacité a été jugée excellente par 90,6 % des patients (29/32), bonne par 2 patients (6,3 %) et modérée par 1 patient (3,1 %).

Traitement à la demande des épisodes hémorragiques intercurrents

Au cours de l'étude 16 patients (50 %) ont rapporté un total de 30 épisodes hémorragiques ayant nécessité l'administration de NUWIQ. L'efficacité hémostatique a pu être évaluée sur 28 épisodes (population ITT), les données de l'auto-évaluation n'étaient pas disponibles pour 2 épisodes de sévérité modérée à majeure. Parmi ces 28 épisodes, 14 ont été spontanés. La moitié a été jugée de sévérité mineure, l'autre moitié modérée à sévère.

Le nombre d'injection nécessaire à la résolution a été en moyenne de 1,8 (médiane = 1), à la dose moyenne de 33,3 UI/kg par injection.

Globalement, quelle que soit la sévérité de l'épisode hémorragique, l'efficacité hémostatique a été jugée excellente pour 71,4 % (20/28) des épisodes et bonne pour 28,6 % (8/28). Le pourcentage de succès clinique (efficacité clinique excellente ou bonne) a ainsi été de 100 %.

L'efficacité a été jugée excellente pour le traitement de 85,7 % des saignements mineurs et de 57,1 % des saignements modérés à majeurs.

A noter que le comité indépendant de contrôle des données a eu un jugement différent de celui du patient ou de l'investigateur dans 6 cas : dans 3 cas l'efficacité a été modifiée de bonne à

modérée, dans 2 cas de bonne à excellente, et dans un cas non évalué initialement le comité a considéré l'efficacité excellente.

Prophylaxie chirurgicale

Au cours de l'étude, 5 patients ont reçu NUWIQ dans le cadre d'une intervention chirurgicale programmée, 4 chirurgies majeures (2 arthroscopies, PTH et cholécystectomie avec biopsie du foie) et 1 mineure (extraction dentaire).

L'extraction dentaire a nécessité 3 perfusions de facteur VIII, les chirurgies majeures entre 5 et 25 perfusions (dose totale comprise entre 183 et 1029 UI/kg).

L'efficacité globale de NUWIQ, évaluée à partir de la perte sanguine à la fois per et post-opératoire, a été jugée excellente dans 4 cas (3 chirurgies majeures et 1 mineure) et modérée dans 1 cas (chirurgie majeure). Il n'a pas été observé de perte sanguine au cours de 2 chirurgies majeures et cette perte a été inférieure à celle attendue au cours d'une chirurgie majeure. Dans les 2 cas restants, la perte sanguine au cours de la chirurgie n'a pas été rapportée. Les 3 patients pour lesquels les taux d'hémoglobine étaient disponibles avant et après chirurgie ont perdu en moyenne 1,2 point d'hémoglobine après l'acte chirurgical. Aucun de ces 5 patients n'a nécessité de transfusion sanguine ou de culots de globules rouges.

8.1.3 Etude GENA-03 : efficacité chez l'enfant de 2 à 12 ans

L'étude GENA-03 est une étude de phase III ouverte, non comparative, multicentrique (15 centres, 7 pays), qui s'est déroulée de décembre 2010 à novembre 2012.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de NUWIQ chez des patients atteints d'hémophilie A sévère, âgés entre 2 et 12 ans et préalablement traités par un autre facteur VIII (au moins 50 JCPA), en prophylaxie et en traitement à la demande (critères principaux). L'efficacité en prophylaxie chirurgicale était un critère secondaire d'évaluation.

Le nombre de sujets à inclure a été fixé à 60, selon les recommandations de l'EMA⁶ d'inclure au moins 50 patients.

Tous les patients recevaient NUWIQ en prophylaxie au cours de l'étude. Ils devaient être exposés pendant au moins 50 JCPA et suivis au moins 6 mois, ou jusqu'à l'arrêt prématuré de l'étude.

Résultats

Au total 59 enfants ont été inclus, âgés en moyenne de 6,1 ans (2-12) et tous étaient d'origine caucasienne. Quatre patients (6,8 %) avaient un antécédent familial d'inhibiteur. La majorité des enfants (89 %) étaient sous traitement prophylactique avant l'inclusion, les autres uniquement traités à la demande.

Parmi les patients inclus, 56 ont terminé l'étude et trois sont sortis prématurément dont un en raison de l'efficacité insuffisante de NUWIQ. Cinquante-sept ont été exposés au moins 50 jours.

Efficacité en prophylaxie à long terme

Les 59 patients inclus ont reçu NUWIQ en prophylaxie, en moyenne pendant 90 JCPA et 6,6 mois de traitement. La dose moyenne prophylactique a été de 32,8 UI/kg administrée tous les deux jours ou 3 fois par semaine.

Durant l'étude, 66 % (39/59) des enfants ont eu au moins un épisode hémorragique (n=129), un tiers (20/59) aucun. La majorité était d'origine traumatique (60 % ; 74/129) et 35 % (45/129) d'origine spontanée. Parmi les 129 épisodes, 21 (16 %) n'ont pas nécessité de traitement par facteur VIII.

⁶ Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. European Medicines Agency. 2011

L'efficacité prophylactique de NUWIQ, évaluée par la fréquence des saignements spontanés (critère principal), a été jugée excellente par 95 % (56/59) des patients, bonne par 1 patient (1,7 %) et modérée par 2 patients (3,4 %). Ces résultats ont été similaires dans le sous-groupe des 2-5 ans et celui des 6-12 ans. Pour les épisodes hémorragiques traumatiques (critère secondaire), l'efficacité a été jugée excellente ou bonne par 98,3 % des patients. En considérant l'ensemble des épisodes hémorragiques, l'efficacité hémostatique de NUWIQ a été jugée excellente ou bonne par 91,6 % des patients.

Le taux mensuel moyen d'épisode hémorragique spontané a été de 0,123 (0-1,13). Ce taux semble plus faible chez les 2-5 ans que chez les 6-12 ans (0,089 versus 0,156). Le taux moyen mensuel d'épisodes quelle qu'en soit l'origine a été de 0,338 (0-1,70) par patient.

Traitement à la demande des épisodes hémorragiques intercurrents

Au cours de l'étude 32 patients (54 %) ont rapporté un total de 108 épisodes hémorragiques ayant nécessité l'administration de NUWIQ. La majorité de ces épisodes était d'origine traumatique (60 %, 65/108) et de sévérité mineure (57 %).

Une à deux injections de NUWIQ ont été nécessaires pour traiter 81 % des épisodes. Le nombre médian d'injection a été de 1 (entre 1 et 22), à la dose moyenne de 45,1 UI/kg par injection.

Globalement, quelle que soit la sévérité de l'épisode hémorragique, l'efficacité hémostatique a été jugée excellente pour 71,3 % (77/108) des épisodes et bonne pour 11,1 % (12/108), soit un succès clinique de 82,4 %. Le taux de succès a été similaire dans le sous-groupe des enfants plus jeunes et celui des plus âgés. L'efficacité globale a été jugée excellente pour 86,9 % des saignements mineurs et pour 50,0 % des saignements modérés à majeurs. NUWIQ a été inefficace pour 1 épisode (2 %).

A noter que le comité indépendant de contrôle des données a évalué différemment du patient ou de l'investigateur 3 cas : dans 1 cas l'efficacité a été jugée par le comité comme modérée et non bonne, dans 1 cas bonne et non excellente et dans un cas inefficace et non modérée.

Prophylaxie chirurgicale

Durant l'étude 6 patients ont subi une intervention chirurgicale majeure (1 circoncision et 5 poses de cathéters centraux). Les interventions ont nécessité entre 3 et 5 injections, à l'exception d'un patient qui en a reçu 20 (dose totale comprise entre 150 et 593 UI/kg).

En prévention des hémorragies en chirurgie, l'efficacité hémostatique évaluée à partir de la perte sanguine a été jugée « excellente » ou « bonne » par l'hématologue et le chirurgien dans toutes les situations où elle a été rapportée (5 interventions sur les 6). Aucun de ces patients n'a nécessité de transfusion sanguine ou de culots globulaires rouge.

8.1.4 Etude GENA-01 : efficacité chez les adolescents et les adultes de 12 à 65 ans

Cette étude de phase II ouverte avait pour objectif principal de démontrer la bioéquivalence de NUWIQ par rapport à un autre concentré de facteur VIII (KOGENATE), à la demande de la FDA. Les critères d'évaluation de l'efficacité hémostatique étaient considérés comme des critères de jugement secondaires. NUWIQ a été évalué en prophylaxie chirurgicale et en traitement à la demande, chez des patients atteints d'hémophilie A sévère, âgés entre 12 et 65 ans et préalablement traités par un autre facteur VIII (au moins 150 JCPA).

Les patients ne recevaient pas de traitement prophylactique à long terme durant l'étude. Ils étaient suivis pendant 6 mois ou jusqu'à atteindre 50 JCPA et suivis au moins 6 mois.

Résultats

Au total, 22 patients ont été inclus, âgés en moyenne de 39,6 ans dont deux adolescents et un patient de 65 ans. Parmi eux 17 ont été exposés au FVIII pendant au moins 50 jours.

Traitement à la demande

Au total 986 épisodes hémorragiques ont été traités par NUWIQ au cours de l'étude, nécessitant dans 91 % des cas une seule injection (moyenne 1,1) et dans 6 % des cas deux, à la dose médiane de 30 UI/kg par injection (intervalle 7-61). Ces épisodes étaient majoritairement spontanés (65,1 %) et modérés à graves (57,4 %).

L'efficacité hémostatique de NUWIQ a été considérée comme un succès dans 94,4 % des cas (excellente 60,3 % et bonne 34,1 %), et modérée dans tous les autres cas.

Prophylaxie chirurgicale

Au cours de l'étude, deux patients ont subi une intervention chirurgicale, l'une mineure (coloscopie et endoscopie gastrique), l'autre majeure (prothèse de genou). L'efficacité hémostatique de NUWIQ a été jugée excellente par le chirurgien et l'hématologue pour chaque intervention.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Au cours des essais cliniques la tolérance de NUWIQ a été évaluée chez 135 patients préalablement traités et atteints d'hémophilie sévère A : 58 enfants de 2 à 11 ans, 3 adolescents de 12 à 17 ans et 74 adultes.

Ces patients ont été exposés à NUWIQ en moyenne entre 53,3 jours (étude GENA-01) et 226 jours (étude GENA-04).

Actuellement aucune donnée n'est disponible au-delà de 1 an (étude GENA-04, n = 18 patients).

Au total, 272 événements indésirables ont été rapportés par 79 patients et les plus fréquents ont été les « infections ». Huit de ces événements ont été considérés comme possiblement ou probablement liés à l'administration de NUWIQ et ont été intégrés au RCP (cf. paragraphe 8.2.2 données issues du RCP).

Douze événements ont été considérés comme graves mais aucun n'a été considéré comme lié à NUWIQ, en particulier un décès d'origine cardiovasculaire survenu 48 jours après la dernière injection de FVIII.

Il n'a pas été observé d'augmentation significative des enzymes hépatiques au cours des études.

Le profil de tolérance semble similaire chez l'enfant et chez l'adulte.

Apparition d'anticorps inhibiteurs

Aucun patient n'a développé d'inhibiteur au cours des essais cliniques.

Risque thromboembolique

Aucun cas d'événement thromboembolique n'a été rapporté.

8.2.2 Données du RCP

Sur la base des études cliniques, les effets indésirables (EI) suivants sont décrits dans le RCP de NUWIQ : paresthésie, céphalées, vertiges, sécheresse buccale, douleurs dorsales, inflammation et douleurs au site d'injection, présence d'anticorps non-neutralisants dirigés contre le facteur VIII.

Tous ces EI n'ayant été rapportés qu'une seule fois pour un nombre total de patients évalués de 135, leur fréquence ne peut être inférieure à « peu fréquent » ($\geq 1/1000$ à $<1/100$).

Le RCP fait mention du risque d'hypersensibilité ou de réactions allergiques et du risque de développer des anticorps inhibiteurs, connus pour les autres concentrés de facteur VIII.

Au cours des essais, un anticorps non neutralisant dirigé contre le facteur VIII a été détecté chez un patient adulte. Le résultat n'était positif qu'au facteur de dilution 1 et le titre d'anticorps était très faible. Aucune activité inhibitrice, telle que mesurée par le test de Bethesda modifié, n'a été

détectée chez ce patient. L'efficacité clinique et la récupération in vivo de NUWIQ n'ont pas été affectées chez ce patient.

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

8.2.3 Plan de gestion des risques

Au vu des données encore limitées avec NUWIQ, le PGR a pris en considération l'expérience acquise avec les facteurs VIII existants, conformément aux recommandations européennes de développement des facteurs VIII. Un résumé du PGR est présenté dans le tableau ci-après.

Risques importants identifiés	Développement d'inhibiteurs (anticorps anti-rhFVIII)
Risques potentiellement importants	Réactions d'hypersensibilité (incluant réactions d'anaphylaxie)
	Evénements thromboemboliques
	Erreur médicamenteuse notamment lors de traitement à domicile
Informations importantes manquantes concernant la tolérance	Sécurité chez les patients naïfs de traitement
	Enfant < 2 ans
	Induction de Tolérance Immune (ITI)
	Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes

Des études post-commercialisation destinées à surveiller ces risques, en particulier celui de développement d'inhibiteurs, sont prévues ou déjà en cours (cf. 08.4 Programme d'études).

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de NUWIQ ont été évaluées au total chez 135 patients hémophiles A âgés de 2 à 75 ans, atteints d'une forme sévère de la maladie, préalablement traités par un facteur VIII et sans antécédent d'inhibiteurs. Les études cliniques étaient toutes non comparatives.

L'efficacité hémostatique de NUWIQ a été évaluée en prophylaxie (à long terme et en situation chirurgicale) ainsi qu'en traitement à la demande (en l'absence de prophylaxie à long terme ou sous prophylaxie). Les principales données d'efficacité sont issues de deux études pivots d'une durée de 6 mois, l'une en population pédiatrique (GENA-03), l'autre chez l'adulte (GENA-08). Une troisième étude (GENA-01), de phase II, permet de documenter l'efficacité de NUWIQ chez des patients uniquement traités à la demande, bien qu'il s'agisse de critères secondaires d'évaluation.

Les études GENA-03 et GENA-08 ont inclus respectivement 59 enfants âgés de 2 à moins de 12 ans et 32 adultes âgés de 18 à 75 ans. Tous les patients recevaient NUWIQ en prophylaxie au cours de ces études.

L'efficacité de NUWIQ en prophylaxie à long terme, dans l'étude GENA-03, a été considérée comme excellente (< 0,75 épisode/mois) ou bonne (de 0,75 à 1 épisode/mois) par 96,6 % des patients pour les épisodes de saignements spontanés et par 91,5 % des patients pour l'ensemble des épisodes quelle qu'en soit l'origine. Chez l'adulte, l'efficacité prophylactique a été jugée excellente ou bonne par 100 % des patients pour les épisodes spontanés et par 96,9 % des patients pour tous les épisodes. Le taux mensuel des épisodes hémorragiques a été en moyenne de 0,188 chez l'adulte et de 0,338 chez l'enfant, celui des épisodes spontanés respectivement de 0,095 et de 0,123.

Dans le traitement à la demande des épisodes hémorragiques survenant sous prophylaxie, l'efficacité hémostatique a été jugée excellente ou bonne par tous les patients de l'étude GENA-08 pour les 30 épisodes hémorragiques traités. Dans l'étude pédiatrique, 108 épisodes hémorragiques ont nécessité l'administration de NUWIQ. L'efficacité a été jugée excellente pour la résolution de 71,3 % des épisodes, bonne pour 11,1 % et modérée pour 15,7 %. NUWIQ a été

jugé inefficace pour traiter un épisode (2 %) de sévérité modéré à majeur. Le taux de succès (efficacité bonne ou excellente) a été similaire chez les 2-5 ans et chez les 6-12 ans.

En prévention des hémorragies au cours d'une intervention chirurgicale, l'efficacité hémostatique a été considérée excellente ou bonne dans toutes les situations où elle a été rapportée au cours de l'étude pédiatrique (5 interventions considérées comme majeures : 1 circoncision et 4 poses de cathéters centraux). Chez l'adulte, l'efficacité de NUWIQ a été jugée excellente dans 4 cas (3 chirurgies majeures et 1 mineure) et modérée dans 1 cas (chirurgie majeure).

L'étude GENA-01 a inclus 22 patients âgés de 12 à 65 ans, dont 3 adolescents de moins de 18 ans. Ces patients étaient uniquement traités à la demande, sans prophylaxie au long cours. Au total 986 épisodes hémorragiques ont été traités par NUWIQ au cours de l'étude, majoritairement spontanés (65,1 %) et modérés à graves (57,4 %). L'efficacité hémostatique de NUWIQ a été considérée comme un succès pour 94,4 % des épisodes traités (excellente 60,3 % et bonne 34,1 %), et modérée pour les autres.

Concernant la tolérance, huit événements indésirables, survenus une seule fois, ont été imputés à NUWIQ : paresthésie, céphalées, vertiges, sécheresse buccale, douleurs dorsales, inflammation au site d'injection, douleurs au site d'injection et présence d'anticorps non-neutralisants dirigés contre le facteur VIII. Aucun n'a été considéré comme grave. Les données obtenues à 1 an de traitement n'ont pas mis en évidence d'événement inattendu. Aucun cas d'inhibiteur ni d'événement thromboembolique n'a été rapporté au cours des études. Le profil de tolérance semble similaire chez l'enfant et l'adulte.

Comme pour les autres facteurs VIII, les risques à surveiller et mentionnés dans le PGR sont notamment l'apparition d'inhibiteurs au FVIII ainsi que la survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une thrombose.

Aucune des études cliniques n'a comparé NUWIQ à un autre concentré de facteur VIII en termes d'efficacité ou de tolérance.

Les études réalisées n'ont pas inclus d'enfants âgés de moins de deux ans ni de patients non préalablement traités par facteur VIII, ce qui a été mentionné dans le RCP. Des études sont en cours pour documenter l'efficacité et l'immunogénicité de NUWIQ dans ces populations, ainsi qu'à long terme (au-delà d'un an).

08.4 Programme d'études

Etude GENA-05 (phase III)

Objectif : évaluer l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de NUWIQ chez des enfants hémophiles A sévères non préalablement traités sans limite d'âge (dont enfants de moins de 2 ans), en prophylaxie de longue durée, lors de traitements à la demande et lors de chirurgies. Cette étude fournira également des données de tolérance lors de traitements ITI qui pourraient débiter.

Méthodologie : étude multicentrique, internationale, ouverte non contrôlée, 100 patients prévus.

Avancement : l'étude a débuté en 2013, 40 patients inclus dont 6 en France. Le 1^{er} rapport intermédiaire est prévu en 2016 et sera soumis aux autorités compétentes. Le rapport final est attendu en 2018.

Une phase d'extension (étude GENA-15) est prévue pour l'obtention de données à long terme.

Etude GENA-13 (phase III, extension de GENA-03)

Objectif : évaluer à long terme l'immunogénicité et la tolérance de NUWIQ en prophylaxie à long terme chez des enfants préalablement traités.

Avancement : l'étude a débuté fin 2011, 49 patients ont été inclus dont 2 en France. Le rapport final est attendu en 2018.

Etude GENA 21 (phase III)

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance d'une prophylaxie individualisée chez les patients hémophiles A adultes (sans limite d'âge supérieure), prétraités.

Méthodologie : étude multicentrique internationale ouverte non contrôlée.

Avancement : l'étude a débuté en 2013, 65 patients ont été inclus. Les résultats sont en cours d'analyse.

Une phase de suivi (étude GENA 21 b) débutera en 2015 pour l'obtention de données à long terme.

Etude GENA-99 (Post Autorisation Safety Study)

Objectifs : surveillance à long terme de la tolérance, notamment de l'immunogénicité, et de l'efficacité de NUWIQ en prophylaxie à long terme, en traitement à la demande et lors d'une chirurgie. Il est prévu d'inclure 200 patients hémophiles prétraités, de toute sévérité, de tout âge mais en particulier de moins de 18 ans, dont des patients en succès d'ITI, en insuffisance rénale ou hépatique ou atteints du VHC.

Un rapport intermédiaire à 2 ans est prévu en 2016 et le rapport final en 2020.

Ces études font partie du PGR de NUWIQ. Par ailleurs NUWIQ sera intégré au programme de pharmacovigilance européen EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance).

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 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 la desmopressine ou 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)⁷.

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles (études non comparatives, données à long terme et chez les patients non préalablement traités non disponibles), la Commission considère que NUWIQ fait partie des concentrés de facteur VIII de première intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie A.

⁷ 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 hémorragies articulaires (hémarthroses) et musculaire (hématomes) spontanées ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme. Cette pathologie est généralement grave, pouvant menacer le pronostic vital.

► NUWIQ est un traitement de substitution à visée curative et préventive.

► Le rapport efficacité/effet indésirables de NUWIQ est important.

► Cette spécialité fait partie des concentrés de facteur VIII de première intention dans la prise en charge de l'hémophilie A.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

► Intérêt de santé publique :

Malgré la gravité de l'hémophilie A, 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 NUWIQ sur la morbi-mortalité par rapport à celui des autres traitements existants, y compris en termes de développement d'anticorps inhibiteurs. Compte tenu de ces éléments, il n'est pas possible de prédire avec assurance que NUWIQ permettra d'améliorer la couverture du besoin identifié de santé publique, notamment en termes de survenue d'anticorps inhibiteurs, complication majeure du traitement substitutif actuellement.

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 NUWIQ.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NUWIQ est important dans l'indication « Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A ».

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 » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

NUWIQ 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 A par rapport aux autres facteurs VIII de la coagulation disponibles.

010.3 Population cible

Selon les données du réseau FranceCoag⁸ de 2014, 5 174 patients suivis⁹ en France atteints d'une hémophilie A sont susceptibles de recevoir des concentrés de facteur VIII et constituent la population cible de NUWIQ.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁸ 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.

⁹ Réseau Francecoag. Mise à jour 2014. Accessible sur :
http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on