

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 octobre 2016***Date d'examen par la Commission : 21 septembre 2016****albutrepenonacog alpha*****IDELVION 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable**

B/1 (CIP : 34009 550 227 7 0)

IDELVION 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 (CIP : 34009 550 227 9 4)

IDELVION 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 (CIP : 34009 550 228 0 0)

IDELVION 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 (CIP : 34009 550 228 1 7)

Laboratoire CSL BEHRING S.A.

Code ATC	B02BD04 (Antihémorragique - Facteur IX de la coagulation recombinant)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX). IDELVION est indiqué chez les patients dans toutes les tranches d'âge. »

SMR	Important.
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité clinique d'IDELVION chez des patients prétraités, - son profil pharmacocinétique permettant d'alléger les schémas d'administration en prophylaxie actuellement pratiqués (avis d'expert), <p>la Commission considère qu'IDELVION apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux autres facteurs IX disponibles (plasmatiques et recombinants).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère qu'IDELVION fait partie des concentrés de facteur IX de première intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie B.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 11 mai 2016 IDELVION fait l'objet d'un PGR européen (cf. section 08.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de six mois. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé. Médicament orphelin (désignation le 4 février 2010)
Classification ATC	2016 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres hémostatiques B02BD Facteur de coagulation sanguine B02BD04 Facteur IX de coagulation sanguin recombinant

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité IDELVION (albutrepenonacog alpha) sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, nouveau concentré de facteur IX (F-IX) de coagulation humain recombinant indiqué dans la prise en charge de l'hémophilie B. IDELVION a obtenu le statut de médicament orphelin en février 2010.

IDELVION est un nouveau concentré de FIX recombinant produit en souche cellulaire CHO (cellule d'ovaires de hamster chinois) dont le principe actif est l'albutrepenonacog alpha. IDELVION se distingue des F-IX disponibles par ses propriétés pharmacocinétiques, en particulier par sa demi-vie prolongée¹. Il s'agit d'une protéine de fusion qui associe un F-IX recombinant à une molécule d'albumine recombinante. Cette technologie par protéine de fusion permet de retarder la dégradation lysosomale de l'albutrepenonacog, qui est maintenu plus longtemps dans la circulation sanguine par un phénomène de recyclage intracellulaire.

A noter qu'un second concentré de F-IX à demi-vie prolongée (ALPROLIX²), développé concomitamment à IDELVION a également obtenu son AMM en mai 2016.

Le développement de concentrés de F-IX à demi-vie prolongée vise avant tout à alléger le schéma thérapeutique de la prophylaxie, en particulier chez les jeunes enfants atteints d'une forme sévère d'hémophilie B, ce qui pourrait contribuer à améliorer la qualité de vie des patients.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

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

¹ Cf. RCP d'IDELVION.

² FIX produit sur cellules rénales embryonnaires HEK 293 et fusionné au fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1 recombinante. En cours d'évaluation par la Commission.

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être administré sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie B.

Patients non préalablement traités

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

Suivi du traitement

Pendant le traitement, il est recommandé de déterminer le taux du facteur IX afin de mieux définir la dose à administrer et la fréquence des perfusions répétées. La réponse au facteur IX en termes de demi-vie et de récupération peut varier d'un patient à l'autre. Il pourra s'avérer nécessaire d'ajuster les doses chez les patients présentant un déficit pondéral ou une surcharge pondérale. Dans le cas d'une intervention chirurgicale notamment majeure, un suivi attentif du traitement de substitution par des analyses de la coagulation (activité plasmatique du facteur IX) est indispensable.

Lorsque l'activité plasmatique du facteur IX est mesurée dans les échantillons de sang des patients en utilisant le temps de céphaline activée (TCA) à l'aide d'une méthode de coagulation, les résultats peuvent être influencés de manière significative par le type de réactif de TCA et l'étalon de référence utilisé. Lorsque la mesure est effectuée en utilisant du Kaolin ou de l'Actin FS comme réactifs, les résultats de l'activité plasmatique peuvent être sous-estimés. Il faut particulièrement en tenir compte en cas de changement du laboratoire et/ou des réactifs utilisés pour le test.

Posologie

La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur IX, de la localisation et l'étendue de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

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

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

Traitement à la demande

Le calcul de la dose requise de facteur IX repose sur le fait qu'une UI de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 1,3 UI/dl (1,3 % de l'activité normale) chez les patients âgés de 12 ans et plus et de 1,0 UI/dl (1,0 % de l'activité normale) chez les patients de moins de 12 ans. La dose requise est calculée à l'aide de la formule suivante :

Dose requise (UI) = poids corporel (kg) x augmentation de facteur IX souhaité (% de la normale ou UI/ dl) x {Inverse de la récupération observée (UI/ kg par UI/ dl)}

Augmentation attendue du taux de facteur IX (UI/ dl ou % de la normale) = Dose (UI) x récupération (UI/ dl par UI/ kg)/ poids corporel (kg)

La quantité administrée et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à l'efficacité clinique au cas par cas.

Patients de moins de 12 ans

Pour une récupération progressive d'1 UI/ dl par 1 UI/kg, la dose est calculée comme suit :

Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation de facteur IX souhaité (UI/dl) x 1 dl/kg

Patients de plus de 12 ans

Pour une récupération progressive de 1,3 UI/dl par 1 UI/kg, la dose est calculée comme suit :

Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation de facteur IX souhaité (UI/dl) x 0,77 dl/kg

En cas de survenue des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur IX ne doit pas diminuer en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl) pour la période correspondante. Le Tableau 1 peut être utilisé comme référence pour la posologie en cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgie.

Tableau 1. Posologies de référence en cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgie

Degré d'hémorragie/ Type de procédure chirurgicale	Taux de facteur IX requis (%) ou (UI/dl)	Fréquence des doses (heures)/ Durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u> Hémarthrose mineure ou modérée, hémorragie musculaire (excepté l'ilio-psoas) ou buccale	30 – 60	Une dose unique doit être suffisante pour la majorité des épisodes hémorragiques. Une dose d'entretien après 24– 72 heures en cas d'épisode hémorragie.
<u>Hémorragie majeure</u> Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, hémorragie musculaire profonde, y compris ilio-psoas	60 – 100	Répéter la perfusion toutes les 24 – 72 heures la 1 ^{ère} semaine et perfusion d'une dose d'entretien jusqu'à résolution des épisodes s et cicatrisation.
<u>Chirurgie mineure</u> incluant une extraction dentaire	50 – 80 (niveau initial)	Une dose unique doit être suffisante pour la majorité des chirurgies mineures. Une dose d'entretien après 24 – 72 heures jusqu'à résolution des épisodes hémorragiques et cicatrisation.
<u>Chirurgie majeure</u>	60 – 100 (niveau initial)	Répéter la perfusion toutes les 24 – 72 heures la 1 ^{ère} semaine et perfusion d'une à 2 doses d'entretien par semaine jusqu'à résolution des épisodes hémorragiques et cicatrisation.

Prophylaxie

Pour la prophylaxie à long terme des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B sévère, les doses usuelles sont de 35 à 50 UI / kg une fois par semaine.

Certains patients bien contrôlés par un traitement d'une dose une fois par semaine peuvent être traités avec un maximum de 75 UI / kg sur un intervalle de 10 ou 14 jours.

Dans certains cas, en particulier chez les patients plus jeunes, des intervalles d'injection plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Après un épisode hémorragique lors de la prophylaxie, les patients doivent maintenir leur traitement prophylactique en prenant en compte que les administrations d'IDELVION pour le traitement de l'hémorragie et pour la prophylaxie doivent être espacées d'au moins 24h, voire plus en fonction du patient.

Population pédiatrique

Pour la prophylaxie de routine la posologie recommandée pour les sujets pédiatriques est de 35 à 50 UI / kg une fois par semaine.

Méthode d'administration

Voie intraveineuse.»

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

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

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

- 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 d'avril 2016¹¹, parmi les 1 238 patients hémophiles B suivis en France, 30 % avaient une forme sévère, 28 % une forme modérée et 42 % une forme mineure.

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

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

³ 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.

⁴ Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). 2ème édition. 2012.

⁵ 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

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, mono- ou pluri-hebdomadaires, dès la 1^{ère} ou la seconde hémarthrose de préférence. Il est recommandé d'instaurer une prophylaxie selon des modalités définies⁶ et de la poursuivre au moins jusqu'à la fin de la croissance.

Chez certains patients adultes la prophylaxie peut être indiquée 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.

Depuis la forte réduction du risque de transmission de maladies infectieuses, lié à l'utilisation des facteurs de la coagulation, le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le F-IX est la complication la plus sévère du traitement, qui se manifeste par une réponse clinique au traitement insuffisante. Les inhibiteurs sont plus fréquents dans les formes sévères que dans les formes non sévères et se manifestent dans la majorité des cas au cours des 50 premières expositions aux concentrés de facteur, le risque étant plus élevé au cours des 20 premiers jours de traitement. La survenue d'inhibiteurs est plus rare dans l'hémophilie B que dans l'hémophilie A. On estime qu'environ 1 à 6 % des sujets atteints d'hémophilie B sévère développent des inhibiteurs contre 25 à 30 % des enfants atteints d'hémophilie A sévère.

Une corrélation entre l'apparition d'un inhibiteur du facteur IX et des réactions allergiques a été rapportée dans la littérature. Les patients avec inhibiteur du facteur IX peuvent présenter un risque plus élevé d'anaphylaxie.

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

Deux types de F-IX sont actuellement disponibles : ceux d'origine plasmatique (pdF-IX), premiers à avoir été mis sur le marché, et ceux obtenus par génie génétique, les F-IX recombinants (rF-IX), développés afin de réduire les risques de transmission d'agents pathogènes et de pallier à une éventuelle pénurie de concentrés plasmatiques.

En dehors du risque d'inhibiteurs, l'une des principales problématiques liées au traitement de l'hémophilie B sévère et parfois de l'hémophilie modérée est la contrainte thérapeutique liée aux injections intraveineuses répétées chez les enfants sous prophylaxie.

Il existe un besoin thérapeutique à disposer de concentrés de F-IX au moins aussi efficaces que ceux disponibles, moins immunogènes et/ou dont les modalités d'administration permettent un allègement du schéma prophylactique.

⁶ 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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Facteur IX recombinant					
BENEFIX (nonacog alfa) <i>Pfizer</i>	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).	18/07/2007 et 06/03/2013 (inscription complément de gamme)	Important	-	Oui
RIXUBIS (nonacog gamma) <i>Baxalta</i>	Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX). RIXUBIS est indiqué chez les patients dans toutes les tranches d'âge.	16/09/2015	Important	ASMR V	Oui
ALPROLIX2 (eftrenonacog alfa) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX). ALPROLIX est indiqué chez les patients dans toutes les tranches d'âge.	En cours d'évaluation par la CT (produit non disponible)	-	-	-
Facteur IX d'origine plasmatisque					
BETAFACT 50UI/ml <i>LFB Biomedicaments</i>	Le facteur IX de coagulation humain est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).	-	Important	-	Oui
BETAFACT 100 UI/ml <i>LFB Biomedicaments</i>		24/06/2009 (inscription)		ASMR V	Oui
MONONINE <i>CSL Behring</i>	Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).	-	Important	-	Oui
OCTAFIX <i>Octapharma</i>	Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).	07/05/2003 (inscription)	Important	ASMRV	Oui
		03/09/2008 (extension d'indication <6 ans)	Important	ASMR V	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI /NON	Périmètre
Europe	Oui (11 mai 2016)	Indication de l'AMM
Etats-Unis	Oui (4 mars 2016)	Indication de l'AMM
Suisse	Oui (30 aout 2016)	Indication de l'AMM
Canada	Oui (26 janvier 2016)	Indication de l'AMM

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI /NON	Périmètres
Europe	En cours	-
Etats-Unis	Non	-
Suisse	En cours	-
Canada	Non	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de cette demande d'inscription, le laboratoire a présenté les données issues d'études cliniques ayant évalué l'efficacité hémostatique et la tolérance d'IDELVION chez des patients préalablement traités par F-IX et atteints d'une d'hémophilie B sévère (activité du F-IX <1 %) ou modérément sévère (activité du F-IX ≤2 %) :

- deux études pivots de phase III non comparatives, l'une ayant évalué IDELVION en prophylaxie ou à la demande chez des adolescents et des adultes âgés de 12 à 65 ans (CSL654_3001), l'autre chez des enfants de moins de 12 ans (CSL654_3002).
- les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude d'extension (CSL654_3003) des études CSL654_3001 et CSL654_3002 notamment. Un amendement au protocole a également permis d'inclure une cohorte de patients non précédemment traités par F-IX. Seuls les résultats relatifs à la tolérance et à l'efficacité en situation chirurgicale seront actuellement disponibles.

Ces études avaient également pour objectif d'évaluer le profil pharmacocinétique d'IDELVION et de le comparer à celui des autres concentrés de F-IX utilisés avant l'inclusion. Ces données, qui font état d'une demi-vie prolongée et d'un meilleur taux de récupération avec IDELVION par rapport aux autres F-IX disponibles, ne seront pas détaillées dans cet avis⁷.

⁷ Données présentées dans le rapport d'évaluation européen d'IDELVION par l'EMA, disponible en ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/003955/WC500207382.pdf

08.1 Efficacité

8.1.1 Efficacité chez l'adulte et l'adolescent : étude CSL654_3001

8.1.1.1 Méthodologie

Type d'étude	Etude de phase II/III, ouverte, prospective, multicentrique (32 centres dans 10 pays dont la France), non contrôlée, réalisée entre février 2012 et juillet 2014.																								
Objectifs principaux de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'IDELVION dans le traitement des épisodes hémorragiques à la demande, en prophylaxie à long terme et en prophylaxie chirurgicale.																								
Population étudiée	Patients hémophiles B sévères (activité du F-IX < 1%) ou modérément sévère (activité du F-IX ≤ 2%) âgés de 12 à 65 ans et préalablement traités par un concentré de F-IX.																								
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients masculins âgés de 12 à 65 ans ; - hémophile B sévère (activité du F-IX < 1%) ou modérément sévère (activité du F-IX ≤ 2%) ; - pas d'antécédents d'inhibiteurs dirigés contre le F-IX (titre < 0,6 UB/mL) ; - patients préalablement traités par un concentré de F-IX pendant au moins 150 jours ; - <u>pour le bras 2 « traitement à la demande »</u> : patients présentant au moins 2 hémorragies spontanées non-traumatiques par mois au cours des 3 à 6 mois précédant l'inclusion requérant un traitement par F-IX ; <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédents de réactions d'hypersensibilité vis-à-vis des F-IX ou des protéines de hamster ; - autre coagulopathie que l'hémophilie B ; - complication thrombotique au cours des 4 mois précédant l'inclusion, - L'utilisation de tout autre IMP que rIX-FP dans les 4 semaines avant la première administration rIX-FP le jour 1 - antécédent d'hémorragie menaçant le pronostic vital, d'hémorragie majeure d'origine traumatique ou de chirurgie majeure au cours des 4 mois précédant l'inclusion, - arthropathie sous-jacente (non liée à l'hémophilie B) ou toute autre pathologie sous-jacente pouvant induire un facteur confondant dans l'évaluation, - plaquettes < 100 000/ μL, taux ASAT ou ALAT > 5N, créatinine sérique >2N, CD4 < 200/mm³ si sérologie VIH positive. - <u>pour le bras 2 « traitement à la demande »</u> : patients présentant une synovite active à l'inclusion ou recevant plus de deux fois par mois des injections de F-IX en prévention court-terme avant une activité. 																								
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité hémostatique : taux annualisé d'hémorragies spontanées (TAHS) (comparaison TAHS pendant la période à la demande et TAHS pendant la période sous prophylaxie chez <u>les patients du bras 2 « traitement à la demande »</u>). Seuls les saignements ayant nécessité un traitement ont été comptabilisés pour calculer le TAH. - Tolérance : taux de survenue d'inhibiteurs. 																								
Principaux critères secondaires d'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre d'injections et dose par injection nécessaires à la résolution d'un épisode hémorragique ; - Consommation mensuelle d'IDELVION pendant la période de prophylaxie, - Evaluation de l'efficacité hémostatique pour le traitement des épisodes hémorragiques par l'investigateur selon une échelle à 4 points ; - En situation chirurgicale : efficacité hémostatique évaluée par le chirurgien ou l'investigateur selon une échelle à 4 points. <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Critères d'évaluation de l'efficacité hémostatique d'IDELVION selon la sévérité de l'hémorragie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Hémorragies mineures ou modérées</td> </tr> <tr> <td>Excellente</td> <td>Soulagement total de la douleur et/ou arrêt des signes objectifs de saignement dans les 24h après une seule injection sans recours à une seconde injection</td> </tr> <tr> <td>Bonne</td> <td>Soulagement de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement dans les 24h après la première injection et nécessité d'une seconde injection pour la résolution complète</td> </tr> <tr> <td>Modérée</td> <td>Probable et/ou légère amélioration dans les 24h après la première injection et nécessité de plus de deux injections pour une résolution complète</td> </tr> <tr> <td>Aucune</td> <td>Aucune amélioration ou aggravation dans les 24h après la première injection et nécessité de recourir à un traitement hémostatique supplémentaire avec un autre concentré de F-IX</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Hémorragies liées à un traumatisme sévère ou hémorragies menaçant le pronostic vital</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Contexte chirurgical</td> </tr> <tr> <td>Excellente</td> <td>Hémostase clinique non significativement différente de la normale (c'est-à-dire hémostase comparable à celle attendue chez un patient non-déficitaire) et perte sanguine réelle < 120% de celle attendue</td> </tr> <tr> <td>Bonne</td> <td>Hémostase normale ou légèrement anormale sur le plan quantitatif ou qualitatif (léger suintement, délai prolongé pour atteindre l'hémostase avec une légère augmentation du saignement par rapport à un patient non-déficitaire) ou perte de sang estimée entre 120 et 130% de celle attendue</td> </tr> <tr> <td>Modérée</td> <td>Anomalie modérée de l'hémostase (hémorragie modérée difficile à contrôler) associée à une perte sanguine > 130% de celle attendue</td> </tr> <tr> <td>Aucune</td> <td>Anomalie sévère de l'hémostase (hémorragie modérée difficile à contrôler) et/ou nécessité de recourir à un traitement hémostatique supplémentaire avec un autre concentré de F-IX ou avec l'utilisation de cryoprécipité ou de plasma frais congelé supérieure à celle attendue</td> </tr> </tbody> </table>	Critères d'évaluation de l'efficacité hémostatique d'IDELVION selon la sévérité de l'hémorragie		Hémorragies mineures ou modérées		Excellente	Soulagement total de la douleur et/ou arrêt des signes objectifs de saignement dans les 24h après une seule injection sans recours à une seconde injection	Bonne	Soulagement de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement dans les 24h après la première injection et nécessité d'une seconde injection pour la résolution complète	Modérée	Probable et/ou légère amélioration dans les 24h après la première injection et nécessité de plus de deux injections pour une résolution complète	Aucune	Aucune amélioration ou aggravation dans les 24h après la première injection et nécessité de recourir à un traitement hémostatique supplémentaire avec un autre concentré de F-IX	Hémorragies liées à un traumatisme sévère ou hémorragies menaçant le pronostic vital		Contexte chirurgical		Excellente	Hémostase clinique non significativement différente de la normale (c'est-à-dire hémostase comparable à celle attendue chez un patient non-déficitaire) et perte sanguine réelle < 120% de celle attendue	Bonne	Hémostase normale ou légèrement anormale sur le plan quantitatif ou qualitatif (léger suintement, délai prolongé pour atteindre l'hémostase avec une légère augmentation du saignement par rapport à un patient non-déficitaire) ou perte de sang estimée entre 120 et 130% de celle attendue	Modérée	Anomalie modérée de l'hémostase (hémorragie modérée difficile à contrôler) associée à une perte sanguine > 130% de celle attendue	Aucune	Anomalie sévère de l'hémostase (hémorragie modérée difficile à contrôler) et/ou nécessité de recourir à un traitement hémostatique supplémentaire avec un autre concentré de F-IX ou avec l'utilisation de cryoprécipité ou de plasma frais congelé supérieure à celle attendue
Critères d'évaluation de l'efficacité hémostatique d'IDELVION selon la sévérité de l'hémorragie																									
Hémorragies mineures ou modérées																									
Excellente	Soulagement total de la douleur et/ou arrêt des signes objectifs de saignement dans les 24h après une seule injection sans recours à une seconde injection																								
Bonne	Soulagement de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement dans les 24h après la première injection et nécessité d'une seconde injection pour la résolution complète																								
Modérée	Probable et/ou légère amélioration dans les 24h après la première injection et nécessité de plus de deux injections pour une résolution complète																								
Aucune	Aucune amélioration ou aggravation dans les 24h après la première injection et nécessité de recourir à un traitement hémostatique supplémentaire avec un autre concentré de F-IX																								
Hémorragies liées à un traumatisme sévère ou hémorragies menaçant le pronostic vital																									
Contexte chirurgical																									
Excellente	Hémostase clinique non significativement différente de la normale (c'est-à-dire hémostase comparable à celle attendue chez un patient non-déficitaire) et perte sanguine réelle < 120% de celle attendue																								
Bonne	Hémostase normale ou légèrement anormale sur le plan quantitatif ou qualitatif (léger suintement, délai prolongé pour atteindre l'hémostase avec une légère augmentation du saignement par rapport à un patient non-déficitaire) ou perte de sang estimée entre 120 et 130% de celle attendue																								
Modérée	Anomalie modérée de l'hémostase (hémorragie modérée difficile à contrôler) associée à une perte sanguine > 130% de celle attendue																								
Aucune	Anomalie sévère de l'hémostase (hémorragie modérée difficile à contrôler) et/ou nécessité de recourir à un traitement hémostatique supplémentaire avec un autre concentré de F-IX ou avec l'utilisation de cryoprécipité ou de plasma frais congelé supérieure à celle attendue																								

Cette étude comportait 2 bras de traitement :

- **Prophylaxie à long terme (bras 1)** : IDELVION à une dose comprise entre 35 et 50 UI/kg, tous les 7 jours (maximum 75 UI/kg), pendant 26 à 30 semaines. Puis un changement de fréquence d'administration était proposé aux patients selon différents critères notamment la posologie reçue au cours de cette première phase :
 - o Posologie \leq 40 IU/kg et absence de saignements spontanés dans les 4 dernières semaines : changement vers un schéma d'administration tous les 14 jours ;
 - o Posologie $>$ 40 et \leq 50 IU/kg et absence de saignements spontanés dans les 4 dernières semaines : changement vers un schéma d'administration tous les 10 jours ;
 - o Posologie $>$ 50 IU/kg : maintien de la fréquence initiale tous les 7 jours.
- **Traitement uniquement à la demande (bras 2)** : IDELVION à une dose pouvant varier de 35 à 50 UI/kg, pendant 26 semaines (avec un minimum de 12 semaines). A l'issue de cette période ou dès lors qu'ils avaient eu \geq 12 épisodes hémorragiques, les patients basculaient vers un schéma prophylactique avec une administration tous les 7 jours pendant environ 26 semaines (avec un minimum de 12 semaines).

Pour l'évaluation d'IDELVION au décours d'une intervention chirurgicale, les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou mineure non urgente au cours de l'étude pouvaient être inclus dans un sous-groupe « chirurgie » prévu au protocole. Après un traitement actif de 1 à 14 jours (cf. tableau ci-après), les patients reprenaient leur bras initial.

Groupes de traitement

Le bras d'inclusion visait à maintenir les modalités du traitement reçu précédemment :

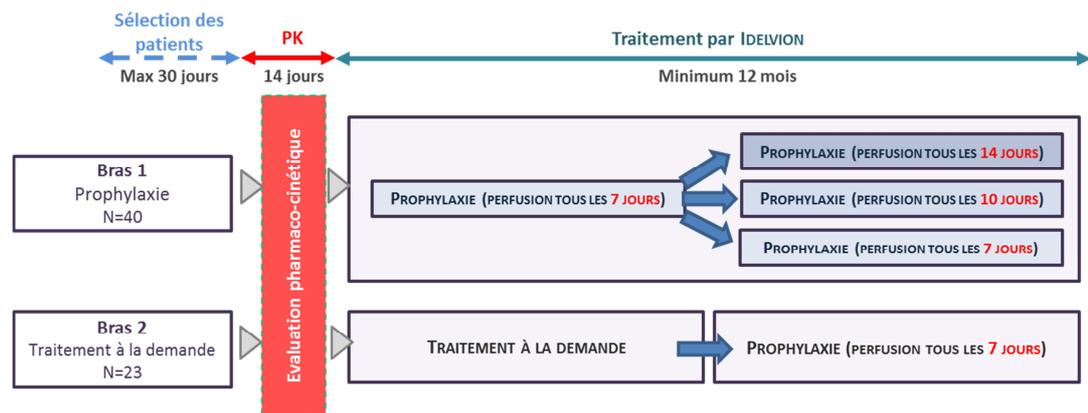
- les patients sous prophylaxie avant l'inclusion étaient inclus dans le bras 1 ;
- les patients préalablement traités à la demande étaient inclus dans le bras 2.

Les posologies administrées selon le bras et la fréquence d'administration étaient les suivantes :

Bras	Traitement des épisodes hémorragiques	Prophylaxie		
		Tous les 7 jours	Tous les 10 jours	Tous les 14 jours
Cohorte prophylaxie à long terme	35-50 UI/kg max 75 UI/kg	35-50 UI/kg max 75 UI/kg	75 UI/kg	75 UI/kg
Cohorte traitée à la demande			-	-
Prophylaxie chirurgicale	En accord avec les recommandations pour la chirurgie de la Fédération Mondiale d'Hémophilie : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Période préopératoire</u>: injection unique d'IDELVION en bolus à une dose comprise entre 50 et 75 UI/kg afin d'augmenter le niveau d'activité du F-IX de 60% à 80% ; • <u>Au cours de l'intervention</u> : injection en bolus d'IDELVION si nécessaire pour maintenir le niveau d'activité du F-IX requis (entre 60 et 80%) ; • <u>Période postopératoire</u> : IDELVION administré pendant 1 à 14 jours selon le niveau d'activité du F-IX et le type de chirurgie. 			

Déroulement de l'étude

L'étude s'est déroulée en deux phases : une première phase d'évaluation pharmacocinétique de 14 jours maximum, suivie d'une période de traitement durant entre 12 et 14 mois.



<p>Nombre de sujets nécessaires</p>	<p>Le nombre de sujets à inclure s'est fondé notamment sur les recommandations de l'EMA relatives au développement cliniques des FVIII recombinants⁸. Il a été estimé à 50 en prenant en considération les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le test statistique visant à comparer le TAHS entre la période en prophylaxie et la période à la demande chez les patients du bras 2 permettrait la détection d'un ratio (TAHS moyen prophylaxie/TAHS moyen à la demande) < 0,5 dans les conditions suivantes : test unilatéral avec une significativité de 0,025 ; une puissance de 95% pour un échantillon apparié où la mesure corrélée chez un même sujet est de 0,5 ; un coefficient de variation compris entre 1 et 1,6 ; et un ratio sous l'hypothèse alternative compris entre 0,2 et 0,4. Un minimum de 25 patients devaient être inclus dans le bras 2 afin d'obtenir 21 sujets évaluable dans la population d'efficacité primaire. - afin d'inclure ≥ 50 patients dans l'étude, 35 patients devaient être inclus dans le bras 1. <p>Pour l'évaluation en sous-groupe en situation chirurgicale, au moins 10 interventions majeures chez au moins 5 patients étaient attendues.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>La multiplicité des tests a été prise en compte dans l'analyse des critères de jugement principaux (efficacité, tolérance) en utilisant une approche hiérarchique comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si la limite supérieure de l'IC_{97,5%} du test statistique visant à estimer le risque de développement d'inhibiteur était ≥10,65%, l'étude était non concluante et l'analyse hiérarchique s'arrêtait ; - Si la limite supérieure de l'IC_{97,5%} du test statistique était < 10,65%, alors le test visant à comparer les TAHS entre la période en prophylaxie et la période à la demande chez les patients du bras 2 était réalisé. <p>La comparaison des TAHS a été réalisée en utilisant le test signé-Wilcoxon. Si le ratio estimé (TAHS moyen prophylaxie/TAHS moyen à la demande) était < 0,5 alors l'étude concluait à l'importance clinique de la prophylaxie (test unilatéral et risque de 2,5%).</p> <p>Des analyses de sensibilité pour les TAHS à titre exploratoire étaient prévues au protocole.</p>
<p>Population d'analyse</p>	<p>Population d'efficacité primaire (critère de jugement principal) : patients ayant été randomisés dans le bras 2 « traitement à la demande » et ayant reçu au moins une dose durant la période à la demande et durant la période en prophylaxie (n=19).</p> <p>Population d'efficacité : patients ayant reçu au moins 1 dose d'IDELVION au cours de l'étude dans le cadre d'un traitement en prophylaxie de routine ou d'un traitement à la demande.</p> <p>Population de tolérance : patients ayant reçu au moins une perfusion d'IDELVION au cours de l'étude.</p> <p>Population de chirurgie : patients ayant reçu au moins une dose d'IDELVION pour une intervention chirurgicale mineure ou majeure.</p>

8.1.1.2. Résultats

Caractéristiques des patients inclus :

Au total, 63 patients inclus ont reçu au moins une perfusion d'IDELVION :

- Groupe recevant un traitement prophylactique : 40 patients ;
- Groupe uniquement traité à la demande : 23 patients (parmi eux 19 patients ont reçu IDELVION en prophylaxie pendant la 2nde moitié de la phase de traitement).

Quatre de ces patients ont également été inclus dans le sous-groupe « chirurgie ».

Les patients étaient âgés en moyenne de 33 ans (12 à 61 ans), avec 7 adolescents âgés de 12 à 18 ans tous inclus dans le bras « prophylaxie à long terme ». La majorité des patients étaient d'origine caucasienne (82,5%). Environ 87% des patients avaient un taux de F-IX < 1% et près de 38% des patients avaient des antécédents ou présentaient une arthropathie hémophilique.

Le nombre médian d'épisodes de saignements rapportés au cours des 12 mois précédant l'entrée dans l'étude était de 5,5 (1,0 à 22) et supérieur dans le bras « traitement à la demande » par rapport au bras « prophylaxie à long terme » (23,5 versus 2,0).

A l'inclusion, 41% des patients étaient traités par un F-IX recombinant, 32% par un F-IX plasmatique et 27% par IDELVION (patients inclus dans la phase II).

Le nombre de jours cumulés d'exposition (JCPA) à un F-IX antérieur a été en moyenne de 942, dans le bras « prophylaxie à long terme » et de 480 dans le bras « traitement à la demande ».

⁸ Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. European Medicines Agency. 2011.

Arrêts de traitements

Au cours de l'étude, 8 patients (12,7%) ont arrêté le traitement, 3 dans le bras 1 (dont un cas en raison d'un effet indésirable) et 5 dans le bras 2 (dont un cas en raison d'un effet indésirable).

Critère de jugement principal

Considérant l'objectif principal de l'étude, l'analyse a été conduite sur les 19 patients du bras 2 « traitement à la demande » ayant reçu IDELVION à la demande pendant la première moitié de la phase de traitement puis en prophylaxie tous les 7 jours durant la deuxième moitié (population d'efficacité primaire).

Chez ces patients, le taux annualisé d'hémorragies spontanées moyen estimé a été réduit de 96% entre la période à la demande et la période en prophylaxie hebdomadaire (14,6 contre 0,7).

Tableau 2. Etude CSL654_3001 – comparaison des taux annualisés d'hémorragies spontanées entre la période à la demande et celle en prophylaxie chez les patients du bras 2 (critère de jugement principal)

	Période à la demande (N = 19)	Période en prophylaxie (tous les 7 jours) (N = 19)
Taux annualisé d'hémorragies spontanées/patient/an		
Moyenne (écart-type)	14,57 ($\pm 8,42$)	0,73 ($\pm 1,17$)
Médiane (Q1-Q3)	15,43 (7,98-17,96)	0,0 (0-0,96)
Réduction du taux annualisé d'hémorragies spontanées avec le schéma prophylactique (%)		
Moyenne (écart-type)	-	95,96 ($\pm 5,54$)
Médiane (Q1- Q3)	-	100 (90,53-100)
P value ^a	-	< 0,0001

Source : rapport d'étude CSL654_3001

^a : Test de Wilcoxon utilisant comme hypothèse nulle ; H0 : rapport TAHS (prophylaxie/à la demande) $\geq 0,50$, avec un risque d'erreur unilatéral de 0,025.

Si l'on considère l'ensemble des hémorragies (spontanées, cause traumatique et cause inconnue), le TAH médian a diminué de 90% (Q1-Q3 : 81,2-100) entre ces deux périodes.

Critères secondaires

Efficacité de la prophylaxie à long terme (bras 1)

Les 40 patients inclus dans le bras « prophylaxie à long terme » ont été exposés à IDELVION sur en moyenne 72,4 jours (JCPA) et sur une durée moyenne de traitement de 19,8 mois. Parmi eux 37 (92,5%) ont été exposés au moins 50 jours à IDELVION.

Les consommations mensuelles moyennes ont été similaires pour les schémas de perfusions hebdomadaires (n=40) et tous les 10 jours (n=7) : 202,7 UI/kg ($\pm 47,9$) versus 201,5 UI/kg ($\pm 42,6$). Pour les patients recevant une injection tous les 14 jours elle a été de 157,4 UI/kg ($\pm 16,3$).

En raison du niveau élevé d'incertitudes sur les modalités de traitement avant inclusion (recueil rétrospectif sur la base du carnet de suivi complété par les patients eux-mêmes) et en l'absence d'analyse statistique, toute comparaison entre les consommations d'IDELVION et celles des autres facteurs IX rapportées avant l'étude ne peut être prise en compte.

Parmi ces 40 patients uniquement sous prophylaxie (bras 1), deux (5%) n'ont présenté aucun épisode hémorragique au cours de l'étude. Ces patients étaient traités selon le schéma d'administration tous les 7 jours.

Globalement les taux annualisés moyens d'hémorragies, notamment articulaires, ont été faibles pour les trois schémas d'administration évalués (cf. tableau 3).

Au cours de la 2^{nde} moitié de la phase de traitement, 38% (n=8/21) des patients sous prophylaxie tous les 14 jours et 30% (n=2/7) de ceux sous prophylaxie tous les 10 jours ont connu au moins

une hémorragie alors qu'aucune hémorragie n'a été observée parmi les patients sous prophylaxie hebdomadaire.

Le RCP mentionne que « les données actuellement disponibles suggèrent que de plus grands intervalles de traitement, envisageables pour certains patients, peuvent potentiellement être associé à un risque accru d'hémorragie par rapport à un traitement une fois par semaine ».

Tableau 3. Etude CSL654_3001 - TAH par schéma d'administration (population d'efficacité)

Taux annualisé d'hémorragies par patient	Bras 1 (Prophylaxie)			Bras 2 (Traitement à la demande)
	Administration tous les 7 jours N=40	Administration tous les 10 jours N=7	Administration tous les 14 jours N=21	Période de traitement en prophylaxie (tous les 7 jrs) N=19
n	38	7	21	18
Episodes hémorragiques (TAH)				
Moyenne (écart-type)	1,24 (1,780)	0,82 (1,195)	1,96 (2,653)	2,87 (4,954)
Médiane Min, Max	0,0 0,0 ; 6,0	0,0 0,0 ; 3,0	1,08 0,0 ; 9,1	1,19 0,0 ; 21,1
Episodes hémorragiques spontanés (TAHS)				
Moyenne (écart-type)	0,52 (1,116)	0,13 (0,334)	1,07 (2,114)	0,73 (1,205)
Médiane Min, Max	0,0 0,0 ; 4,5	0,0 0,0 ; 0,9	0,0 0,0 ; 7,3	0,0 0,0 ; 4,2
Hémorragies articulaires				
Moyenne (écart-type)	0,89 (1,436)	0,34 (0,615)	1,42 (2,708)	2,45 (3,705)
Médiane Min, Max	0,0 0,0 ; 4,7	0,0 0,0 ; 1,5	0,0 0,0 ; 9,1	1,19 0,0 ; 15,5

Source : rapport d'étude CSL 654_3001

Efficacité en traitement des épisodes hémorragiques

Chez tous les patients inclus, avec ou sans prophylaxie

Au total 358 épisodes hémorragiques ont été traités par IDELVION dans la population d'efficacité (n=63) :

- 101 dans le bras « prophylaxie à long terme » (n=40) ;
- 257 dans le bras « traitement à la demande » (n=23), dont 220 hémorragies pendant la période à la demande et 37 pendant la période en prophylaxie.

Près de 40% (n=138/358) des épisodes sont survenus chez des patients sous prophylaxie.

Tous ont été d'intensité mineure ou modérée.

La majorité de ces hémorragies (98,6%) a été résolue après une (93,6%) ou deux (5,0%) perfusions d'IDELVION. Un total de 4 sujets, tous inclus dans le bras « traitement à la demande », ont présenté 5 épisodes hémorragiques nécessitant plus de 2 perfusions d'IDELVION pour leur résolution.

La dose moyenne nécessaire à la résolution d'un épisode hémorragique a été de $47,71 \pm 13,38$ UI/kg, avec une dose plus importante dans le bras « prophylaxie à long terme » ($55,21 \pm 14,2$ UI/kg).

L'efficacité hémostatique d'IDELVION a été jugée excellente (83%) ou bonne (11,2%) pour les 358 épisodes hémorragiques nécessitant un traitement. L'efficacité a été jugée modérée dans 9 cas et médiocre ou sans réponse dans 1 cas.

Dans le bras « traitement à la demande »

Chez les 23 patients inclus dans le bras « traitement à la demande », 12 (52%) ont été exposés au moins 50 jours à IDELVION. La durée moyenne de traitement a été de 15,1 ± 6,76 mois, avec un nombre moyen de jours d'exposition de 51,5 ± 30,63.

Le TAH moyen a été de 20,28 (± 8,62) et le TAH médian de 18,65 (2 à 46,1). Un (4,3%) patient n'a présenté aucun épisode hémorragique. La dose moyenne nécessaire pour la résolution d'un épisode a été de 44,15 ± 10,98 pendant la période à la demande.

L'efficacité hémostatique d'IDELVION a été jugée excellente (87,5%) ou bonne (7,4%) pour les 257 épisodes hémorragiques ayant nécessité un traitement. L'efficacité a été jugée médiocre ou sans réponse dans un cas et modérée dans 6 cas.

Efficacité en prophylaxie chirurgicale

Au cours de l'étude, 4 patients ont eu recours à 6 interventions chirurgicales, avec 2 interventions liées à l'hémophilie du patient. L'efficacité hémostatique de la prophylaxie chirurgicale a été jugée excellente ou bonne par le chirurgien pour l'ensemble des interventions chirurgicales. Aucune intervention hémostatique ou transfusion n'a été nécessaire. Seul un patient a rapporté des valeurs cliniquement faibles de l'hémoglobine (112 g/L) 24 heures après la chirurgie. La consommation moyenne totale d'IDELVION durant la période chirurgicale a été de 239,9 UI/kg (106 – 380 UI/kg).

8.1.2 Etude CSL654_3002 chez les sujets pédiatriques âgés de moins de 12 ans

8.1.2.1 Méthodologie

Type d'étude	Etude de phase III, prospective, en ouvert, multicentrique (17 centres dans 10 pays dont la France) et non comparative.
Objectifs	Objectifs principaux <ul style="list-style-type: none">- Evaluer le profil pharmacocinétique d'une dose unique d'IDELVION ;- Evaluer la tolérance d'IDELVION en termes de survenue d'inhibiteurs dirigés contre le F-IX. Objectifs secondaires <p>Evaluer l'efficacité hémostatique et la tolérance d'IDELVION dans la prévention et le traitement des épisodes hémorragique.</p>
Population étudiée	Patients préalablement traités âgés de moins de 12 ans et atteints d'une hémophilie B sévères (activité du F-IX < 1%) ou modérément sévère (activité du F-IX ≤ 2%).
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">- patients de sexe masculin âgés de moins de 12 ans et avec un poids ≥ 10 kg ;- patients atteints d'hémophilie B sévères (activité du F-IX < 1%) ou modérément sévère (activité du F-IX ≤ 2%) ;- patients préalablement traités par un facteur IX pendant au moins 150 jours pour ceux âgés de 6 à 11 ans et pendant au moins 50 jours pour ceux âgés de moins de 6 ans ;- patients n'ayant pas d'antécédents d'inhibiteurs dirigés contre le F-IX, ni d'inhibiteurs décelables, ni d'antécédent familial d'inhibiteurs dirigés contre le F-IX. Principaux critères de non-inclusion : <ul style="list-style-type: none">- hypersensibilité connue vis-à-vis des F-IX ou des protéines de hamster ;- autre coagulopathie héréditaire ou acquise que l'hémophilie B ;- sérologie VIH positive avec CD4 < 200/mm³ ;- complication thrombotique au cours des 4 mois précédant l'inclusion ;- antécédent d'hémorragie menaçant le pronostic vital ou de chirurgie majeure au cours des 4 mois précédant l'inclusion ;- numération plaquettaire < 100 000/μL, taux ASAT et ALAT > 5N, taux créatinine sérique >2N ;- intervention chirurgicale majeure prévue durant l'étude.
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none">- Profil pharmacocinétique : évaluer la pharmacocinétique d'IDELVION à la suite d'une injection IV d'une dose de 50UI/kg.- Tolérance : taux de survenue d'inhibiteur dirigé contre le facteur IX.
Principaux critères secondaires de jugement	<ul style="list-style-type: none">- consommation d'IDELVION ;- nombre d'injections et dose nécessaires à la résolution d'un épisode hémorragique ;- évaluation de l'efficacité hémostatique pour le traitement des épisodes hémorragiques et pour le traitement en prophylaxie chirurgicale par l'investigateur selon une échelle à 4 points ;- taux annualisé d'hémorragie durant le traitement en prophylaxie de routine (seuls les saignements ayant nécessité un traitement ont été comptabilisés pour calculer le TAH) ;- évaluation de la qualité de vie par les enfants (âgés d'au moins 4 ans) ainsi que par leurs parents/soignants selon l'échelle Haemo-QOL.

Traitement reçu	Tous les patients inclus dans cette étude recevaient un traitement prophylactique hebdomadaire (après une 1 ^{ère} de 14 jours maximum dédiée à l'analyse pharmacocinétique).									
	Un sous-groupe permettant l'évaluation d'IDELVION au décours d'une intervention chirurgicale était prévu au protocole. Seuls les patients devant subir une intervention mineure non urgente pouvaient être inclus, ceux devant subir une intervention majeure ou urgente étaient sortis de l'étude.									
	Les posologies prévues par le protocole ont été les suivantes :									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Dose initiale</th> <th>Dose maximale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prophylaxie hebdomadaire</td> <td>35 – 50 UI/kg</td> <td>75 UI/kg</td> </tr> <tr> <td>Traitement des épisodes hémorragiques</td> <td>35 – 50 UI/kg</td> <td>75 UI/kg</td> </tr> </tbody> </table>	Traitement	Dose initiale	Dose maximale	Prophylaxie hebdomadaire	35 – 50 UI/kg	75 UI/kg	Traitement des épisodes hémorragiques	35 – 50 UI/kg	75 UI/kg
Traitement	Dose initiale	Dose maximale								
Prophylaxie hebdomadaire	35 – 50 UI/kg	75 UI/kg								
Traitement des épisodes hémorragiques	35 – 50 UI/kg	75 UI/kg								
Nombre de sujets nécessaires	Conformément aux recommandations de l'EMA, cette étude devait inclure au minimum 22 patients pour avoir un minimum de 10 sujets évaluable âgés de 6 à 11 ans et 10 sujets évaluable âgé de moins de 6 ans.									
Population d'analyse	<p>Population d'efficacité : patients ayant reçu au moins une perfusion d'IDELVION.</p> <p>Population de tolérance : patients ayant reçu au moins une perfusion ou une perfusion partielle d'IDELVION au cours de l'étude.</p>									

8.1.2.2 Résultats

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

Caractéristiques des patients inclus

Un total de 27 garçons a reçu au moins une dose d'IDELVION et a été inclus dans la population d'efficacité : 12 patients étaient âgés de moins de 6 ans et 15 avaient entre 6 et 12 ans.

L'âge moyen était de 5,9 ans (1-10) à l'inclusion : 3,2 ans (\pm 1,7) dans le groupe de patients de moins de 6 ans et 8,1 ans (\pm 1,41) dans le groupe de patients âgés de 6 à 12 ans. La majorité était d'origine caucasienne (96,3%).

Au cours des 12 derniers mois, les patients ont connu en moyenne 7 \pm 11,9 épisodes hémorragiques, avec en moyenne 3,9 \pm 9,2 épisodes spontanés. La majorité (24/27, 89%) était sous traitement prophylactique avant l'inclusion et 11% (3/27) avaient bénéficié uniquement d'un traitement à la demande. La dose moyenne hebdomadaire prophylactique du F-IX antérieur était de 107 UI/kg : 139 UI/kg dans la cohorte de patients âgés de moins de 6 ans et 80 UI/kg dans la cohorte des patients âgés de 6 à 11 ans. Près de 78% recevait un F-IX de type recombinant et 83% (n=20/24) recevaient plus d'une injection par semaine (2 injections/semaine pour 2/3 des patients).

Durée et modalités de traitement

Chez les 12 patients âgés de moins de 6 ans, la durée moyenne de l'étude a été de 11,4 (\pm 1,31) mois et l'exposition moyenne de 55,3 (50-57) jours. Chez les patients âgés de 6 à 12 ans, la durée moyenne de l'étude a été de 14,4 (\pm 2,54) mois et l'exposition moyenne de 67,3 (57-72) jours. Près de 93% (25/27, avec 15/15 des patients âgés de 6 à 12 ans) des patients ont été exposés au moins 50 jours à IDELVION.

Aucun patient n'a arrêté l'étude prématurément.

Au cours de l'étude, 4 patients ont été amené à utiliser un autre concentré de F-IX qu'IDELVION.

Résultats d'efficacité (critères secondaires de jugement)

Efficacité de la prophylaxie à long terme

Au cours de l'étude, 85% des patients (23/27) sous IDELVION ont rapporté au moins un épisode de saignement requérant un traitement : 11 patients âgés de moins de 6 ans et 12 âgés de 6 à 12 ans. Quatre patients n'ont ainsi présenté aucun saignement.

La dose mensuelle moyenne administrée a été de 205 UI/kg : 213 UI/kg dans la cohorte de patients âgés de moins de 6 ans et 198 UI/kg dans la cohorte de patients âgés de 6 à 11 ans) ; avec une dose moyenne par injection de 47 UI/kg, supérieure chez les patients âgés de moins de 6 ans (49 UI/kg versus 45 UI/kg). Un seul patient âgé de moins de 6 ans a reçu la dose maximale recommandée à savoir 75 UI/kg.

Le TAH moyen a été de 3,78 (\pm 3,31), supérieur dans le groupe des moins de 6 ans par rapport à celui des plus de 6 ans (4,22 versus 3,44). Les saignements les plus fréquents étaient articulaires. Près de 63% (17/27) des patients n'ont pas présenté de saignements spontanés durant la période de l'étude.

Efficacité en traitement des épisodes hémorragiques

Au total, 106 épisodes hémorragiques ont été traités par IDELVION (n=27), avec :

- 45 dans le groupe de patients âgés de moins de 6 ans ;
- 61 dans le groupe de patients âgés de 6 à 12 ans.

Sur les 106 épisodes hémorragiques, 103 (97,2%) ont été traitée avec succès par une (88,7%) ou deux perfusions d'IDELVION. Un total de 3 épisodes hémorragiques, tous rapportés dans le groupe > 6 ans, ont nécessité plus de 2 perfusions d'IDELVION pour leur résolution. Deux épisodes de sévérité majeure ont été rapportés par un patient âgé de moins de 6 ans.

L'efficacité hémostatique d'IDELVION a été jugée excellente (75%) ou bonne (21,2%) pour 96% des épisodes d'intensité mineure à modérée. Elle a été jugée bonne pour les 2 épisodes d'intensité majeure, dont un traité concomitamment avec un autre F-IX.

La proportion d'épisodes traités par IDELVION et pour lesquels son efficacité a été jugée excellente a été plus élevée dans la cohorte de patients âgés de moins de 6 ans par rapport à celle âgée de plus de 6 ans (83,7% contre 68,9%).

Efficacité en situation chirurgicale

L'efficacité du traitement par IDELVION en prophylaxie chirurgicale a été jugée excellente ou bonne par le chirurgien pour les 2 interventions chirurgicales effectuées chez 2 patients. Aucune intervention hémostatique ou transfusion n'a été nécessaire.

Qualité de vie (critère de jugement exploratoire)

La qualité de vie a été évaluée à titre exploratoire à partir du questionnaire Haemo-QOL chez les enfants âgés de 4 ans ou plus. Globalement, compte tenu des faibles effectifs et de la variabilité des scores, ces données sont difficilement interprétables.

8.1.3 Etude CSL654_3003 d'extension

Il s'agit d'une étude d'extension en ouvert et non comparative. La durée prévue est d'environ 3 ans afin d'atteindre une exposition de 100 JCPA par patient. Les objectifs principaux de cette étude, toujours en cours, sont:

- évaluer la tolérance d'IDELVION en termes de survenue d'inhibiteurs dirigés contre le F-IX ;
- évaluer son efficacité en prévention et traitement des épisodes hémorragiques lors d'une intervention chirurgicale.

Cette étude a inclus des patients atteints d'hémophilie B sévère ou modérément sévère et sans antécédent de formation d'inhibiteurs du facteur IX.

L'étude a inclus 4 cohortes de patients : 2 cohortes constituées de patients déjà traités par IDELVION dans le cadre d'un essai clinique précédent (dont les 2 études pivots), une cohorte constituée de patients non-naïfs devant subir une intervention chirurgicale majeure non-urgente et une cohorte de patients non précédemment traités par F-IX mais âgés de plus de 18 ans (PUPs). Seuls des données descriptives issues d'une analyse intermédiaire de tolérance et d'efficacité en situation chirurgicale sont disponibles.

Au moment de l'analyse intermédiaire 7 interventions chirurgicales avaient été réalisées chez 7 patients, tous âgés de plus de 12 ans. Les patients de cette cohorte ont reçu IDELVION conformément aux recommandations de la Fédération Mondiale d'Hémophilie :

- Période préopératoire: injection unique en bolus de 50 à 100 UI/kg (ou plus) ;
- Au cours de l'intervention : la posologie dépend de l'activité du F-IX, du type de chirurgie et du traitement local de référence ;
- Période postopératoire : IDELVION est administré pendant 1 à 14 jours (ou plus si nécessaire) selon le taux d'activité du F-IX et le type de chirurgie.

L'efficacité hémostatique d'IDELVION en prophylaxie chirurgicale a été jugée excellente ou bonne par le chirurgien pour les 4 interventions chirurgicales évaluées. L'hémostase globale a été considérée excellente pour les 2 chirurgies au cours desquelles ce paramètre a été évalué. Un patient a reçu un culot de globules rouges avant l'intervention chirurgicale.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

La tolérance d'IDELVION a été évaluée au cours de 2 études cliniques de phase III (CSL654_3001 et CSL654_3002) et d'une étude d'extension avec des résultats intermédiaires (CSL654_3003).

▸ Etudes cliniques :

Un total de 90 patients, tous de sexe masculin et préalablement traités par un concentré de F-IX, avec 27 patients âgés de moins de 12 ans ont été inclus dans la population tolérance. Près de 89% (80/90) des patients ont rapporté un total de 499 événements indésirables (EI). La majorité (98,4%) des EI ont été d'intensité légère à modérée. Parmi les EI les plus fréquents (avec une incidence \geq 5%) ont été rapportés : les nasopharyngites, les céphalées, les arthralgies et les gripes.

Evènements indésirables graves

Au total, 8 des 499 EI ont été considérés comme graves, mais aucun n'a été imputé à IDELVION. Aucun décès n'est survenu au cours de ces études.

Evènements indésirables considérés comme liés à IDELVION

Au total, 11 EI non graves survenus chez 5 patients tous issus de l'étude CSL654-3001 et âgés de plus de 12 ans, ont été considérés comme liés à IDELVION (rash cutané, céphalée, eczéma, vertige, hématome au point d'injection et hypersensibilité). Les EI céphalée et hypersensibilité ont conduit à l'arrêt prématuré de l'étude pour les deux patients.

Evènements d'intérêt particulier

Il n'a pas été observé d'apparition d'inhibiteurs du facteur IX, d'anticorps neutralisant dirigé contre des protéines de la souche cellulaire CHO, de syndrome néphrotique, d'événement thromboembolique ou d'événement anaphylactique au cours de ces études cliniques.

▸ Etude d'extension (tolérance au long cours) :

Un total de 80 patients masculins, dont 24 patients âgés de moins de 12 ans, avaient été suivis en moyenne pendant 6,78 mois au moment de l'analyse intermédiaire. La durée d'exposition

moyenne a IDELVION cumulée au cours des différentes études cliniques était de 96,2 ($\pm 38,9$) jours, avec près de 94% exposés ≥ 50 jours et 44% au moins 100 jours.

Sur les 80 patients, 29 (36%) ont rapporté un total de 74 événements indésirables (EI) d'intensité légère à modérée. Aucun n'a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude.

Evènements indésirables graves

Au total 2 des 74 EI ont été considérés comme graves, mais aucun n'a été imputé à IDELVION. Aucun décès n'est survenu au cours de cette étude d'extension.

Evènements indésirables considérés comme liés à IDELVION

Aucun des EI rapportés n'a été considéré comme lié à IDELVION.

Evènements d'intérêt particulier

Il n'a pas été observé d'apparition d'inhibiteurs du facteur IX, d'anticorps neutralisant dirigé contre des protéines de la souche cellulaire CHO, d'événement thromboembolique, d'hypersensibilité ou d'événement anaphylactique au cours de cette étude d'extension.

8.2.2 Données issues du RCP

« Liste des effets indésirables

Quatre études cliniques en ouvert ont inclus 107 sujets avec au moins une exposition à IDELVION rapportant 13 effets indésirables chez 7 sujets.

Le tableau présenté ci-dessous est basé sur la classification de systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel).

Les fréquences ont été définies selon les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence par patient
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Fréquent
Troubles du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Vertige	Peu fréquent
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Troubles cutanés et sous-cutanés	Eruption cutanée	Peu fréquent
	Eczéma	Peu fréquent

Description de certains effets indésirables

Chez un patient non préalablement traités (PUP) de l'essai clinique en cours, un inhibiteur de faible titre contre le facteur IX a été rapporté. Les données sont insuffisantes pour fournir des informations sur l'incidence des inhibiteurs chez les PUPs.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets secondaires chez les enfants devraient être les mêmes que chez l'adulte. »

8.2.3 Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques reprend les éléments suivants :

Risques importants identifiés	Développement d'inhibiteurs (anticorps anti-F-IX) Réactions d'hypersensibilité, réactions allergiques ou anaphylactiques graves
Risques potentiels importants	Événements thromboemboliques graves Erreurs de posologie en raison de la variabilité des tests utilisés lors de la surveillance biologique des taux de F-IX Développement d'anticorps anti-protéines de la cellule hôte CHO
Informations manquantes	Tolérance chez les patients ≥ 65 ans Tolérance chez les patients naïfs de traitement (PUPs) Administration pour l'induction de tolérance immune (ITI) Tolérance chez les femmes (incluant les femmes enceintes et allaitantes) Tolérance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères

Des études visant notamment à apporter des données dans les populations non incluses dans le plan de développement cliniques sont prévues ou déjà en cours (cf. 08.4 Programme d'études). IDELVION sera par ailleurs intégré au programme de pharmacovigilance européen EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance System*).

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité hémostatique et la tolérance d'IDELVION ont été évaluées chez des enfants et adultes atteints d'une hémophilie B sévère ou modérément sévère, tous préalablement traités par un facteur IX et sans antécédent d'inhibiteurs dirigés contre les F-IX.

Aucune des études présentées n'a comparé l'efficacité clinique ou la tolérance d'IDELVION à celles d'un autre facteur IX disponible.

L'efficacité hémostatique d'IDELVION a été évaluée en prophylaxie au long cours, en traitement à la demande, ainsi qu'en prophylaxie chirurgicale. Les principales données sont issues de deux études cliniques non comparative et multicentrique : l'une pédiatrique menée chez des patients de moins de 12 ans (CSL654_3002) et l'autre menée chez l'adolescent et l'adulte de 12 à 65 ans (CSL654_3001). Seul un intervalle d'injection tous les 7 jours a été évalué dans l'étude pédiatrique. Des intervalles plus longs ont été évalués chez les hémophiles âgés de plus de 12 ans.

L'étude pédiatrique a inclus 27 hémophiles B dont 12 patients de moins de 6 ans. Tous ont été traités par IDELVION en prophylaxie hebdomadaire pendant une durée moyenne de 13 mois, à la posologie initiale de 35 à 50 UI/kg (jusqu'à 75UI/kg en cours d'étude).

Au cours de l'étude, 15% des patients n'ont présenté aucun épisode hémorragique. Au total, 106 épisodes hémorragiques survenus chez 23 patients ont été traités par IDELVION et résolus pour près de 97% d'entre eux avec 1 ou 2 injections. L'efficacité hémostatique a été jugée excellente ou bonne pour 96% des épisodes traités. IDELVION n'a été jugé inefficace dans aucun cas.

La seconde étude a inclus 63 patients prétraités âgés de 12 à 61 ans. Parmi eux 40 patients ont reçu un traitement prophylactique et 23 patients ont été traités uniquement à la demande.

Pour la prophylaxie, après un traitement par 35 à 50 UI/kg une fois par semaine, un allongement des intervalles couplé à une augmentation de la dose par injection était proposé aux patients répondant à différents critères.

Au total 21 patients ont pu recevoir une prophylaxie tous les 14 jours et 7 patients une prophylaxie tous les 10 jours, pour une durée médiane supplémentaire d'environ 1 an. La médiane du taux annualisé d'hémorragie a été de 0,0 (de 0 à 6) sous traitement prophylactique par IDELVION tous

les 7 jours, de 0,0 (de 0 à 3) si tous les 10 jours et de 1,08 (de 0 à 9,1) si tous les 14 jours. Le RCP d'IDELVION mentionne que les données actuellement disponibles suggèrent que de plus grands intervalles de traitement, envisageables pour certains patients, peuvent potentiellement être associé à un risque accru d'hémorragie par rapport à un traitement une fois par semaine.

Dans le sous-groupe de patients ayant reçu IDELVION à la demande pendant 3 à 6 mois puis en prophylaxie hebdomadaire (n=19), le taux annualisé d'hémorragies spontanées a diminué de 96% en moyenne entre les deux périodes de traitement, passant de 14,6 à 0,7 (critère principal de jugement).

Au total 358 épisodes hémorragiques ont été traités par IDELVION dont 220 (60%) survenus chez des patients ne recevant pas de prophylaxie. Les épisodes ont été résolus pour la plupart avec une perfusion unique (93,6%). L'efficacité hémostatique à la résolution de l'hémorragie a été considérée comme excellente ou bonne dans 94,6% des épisodes traités. IDELVION a été jugé médiocre/inefficace dans un seul cas.

L'efficacité d'IDELVION dans le contexte chirurgical a été évaluée dans les études pivots et dans l'étude d'extension (résultats intermédiaires). Au total 15 chirurgies majeures ou mineures ont été pratiquées chez 12 patients âgés entre 8 et 51 ans. L'efficacité hémostatique, estimée par la perte sanguine, a été considérée comme excellente ou bonne dans toutes les situations où elle a pu être évaluée.

Concernant la tolérance, IDELVION a été globalement bien toléré dans les études cliniques, aussi bien chez l'adulte que l'enfant, qu'il soit administré à la demande, en prophylaxie à long terme ou dans un contexte chirurgical.

Les études cliniques ont permis d'identifier six effets indésirables d'IDELVION, mentionnés au RCP : rash cutané, céphalées, eczéma, vertiges, hématome au point d'injection, et hypersensibilité.

Il n'a pas été observé d'inhibiteurs du facteur IX, d'anticorps neutralisant dirigé contre des protéines de la souche cellulaire CHO ou d'événement thromboembolique au cours de ces études cliniques.

Les deux études pivots n'ont inclus aucun patient non préalablement traité par un autre concentré de facteur IX, particulièrement à risque de développer des inhibiteurs. Des données de tolérance dans cette population seront fournies par l'étude de suivi CSL654_3003 en cours.

Discussion :

Au total, dans ces études il a été observé une efficacité d'IDELVION au moins égale à celle attendue avec tout F-IX dans ces populations de PTPs, adultes et enfants. En prophylaxie, régime qui a été majoritairement étudié dans ces essais, cette efficacité a été obtenue avec une fréquence d'injections inférieure à celle généralement utilisée avec les autres F-IX disponibles. En traitement à la demande, ces études ne permettent pas d'établir que la durée de protection après chaque injection d'IDELVION soit prolongée.

La Commission regrette l'absence d'étude comparative clinique versus un autre facteur IX pour étayer ces différents aspects.

A noter qu'IDELVION a été évalué chez des patients majoritairement adultes et qu'un certain nombre avait une hémophilie modérée (F-IX entre 1 et 2%), population connue pour moins saigner spontanément en l'absence de tout traitement que ceux atteints d'une hémophilie sévère.

Compte tenu de ces éléments, il est attendu un impact d'IDELVION sur la qualité de vie des patients et sur leur observance. IDELVION apporte ainsi une réponse au besoin de santé médical identifié de disposer de traitements réduisant la contrainte thérapeutique liée aux injections intraveineuses répétées en prophylaxie.

En raison d'un schéma prophylactique allégé, IDELVION est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins (moins recours à des soins infirmiers et à des dispositifs tels que les PAC ou PicQline notamment) et sur l'organisation des soins (réduction des complications potentielles des injections IV telle que les infections ou les échecs de perfusion).

08.4 Programme d'études

Une étude clinique (phase d'extension CSL654_3003), faisant partie du PGR, est en cours : les résultats d'une analyse intermédiaire ont été déposés et le rapport d'étude sera présenté dans un délai de 2 ans après l'AMM. Cette étude a pour principal objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'IDELVION à long terme chez des patients hémophiles B modérément sévères ou sévères, incluant des patients non préalablement traités (PUPs).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁹

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

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

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

Pour la prophylaxie au long cours chez les enfants hémophiles sévères, selon les recommandations françaises de la COMETH¹⁰, le schéma thérapeutique repose sur une succession de paliers thérapeutiques définis par une dose et un rythme d'injection.

L'évaluation du palier se fait essentiellement sur la symptomatologie clinique et moins sur le taux de facteur IX circulant, après une période de 3 mois. L'objectif immédiat est l'absence d'hémarthrose. Lors de l'évaluation clinique trimestrielle, la prophylaxie est intensifiée d'un palier si les saignements enregistrés ne correspondent pas à cet objectif.

Au cours des paliers 3 et 4, en cas d'échec ou d'impression clinique d'efficacité insuffisante de la prophylaxie par rapport au schéma thérapeutique en cours, il est suggéré la réalisation d'une étude des paramètres de pharmacocinétique. La décision et le choix des paramètres de pharmacocinétique sont laissés à la discrétion des cliniciens.

Place d'IDELVION dans la stratégie thérapeutique

Au vu des données cliniques actuellement disponibles, la Commission considère qu'IDELVION fait partie des concentrés de facteur IX de première intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie B.

Dans les deux études cliniques, il a été observé une efficacité d'IDELVION au moins égale à celle attendue avec tout F-IX dans les populations de PTPs, adultes et enfants (avis d'expert).

⁹ 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.

¹⁰ 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.

Seule une minorité des patients ont actuellement une prophylaxie efficace avec une injection hebdomadaire avec les FIX actuellement disponibles. En raison de son profil pharmacocinétique, en particulier de sa demi-vie prolongée, une prophylaxie efficace par IDELVION est attendue avec une fréquence d'injections inférieure à celle généralement utilisée en pratique. Cet allègement thérapeutique devrait contribuer à améliorer la qualité de vie des patients ainsi que l'observance au traitement, en particulier chez les jeunes patients hémophiles B sévères. Par ailleurs, toutes les conséquences éventuellement délétères des injections intraveineuses pourraient être réduites (problème d'accès veineux, risque infectieux, organisation familiale et professionnelle, etc.).

La Commission rappelle qu'IDELVION n'a ni été évalué chez les patients naïfs de traitement (étude en cours), population qui devrait tirer le plus grand bénéfice d'un F-IX à demi-vie allongée, ni chez les sujets de plus de 65 ans ou à risque thrombotique.

Les modalités optimales d'utilisation restent à être précisées notamment chez les sujets âgés, les patients avec hémophilie mineure ou ceux à risque thrombotique. Pour les patients traités à domicile habitués aux F-IX actuels, on ne peut écarter le risque d'un surdosage, sans en connaître les conséquences notamment en termes de risque thrombotique.

Aucune étude n'a comparé IDELVION à ALPROLIX, autre F-IX recombinant à demi-vie prolongée ayant également obtenu une AMM en mai 2016. On notera que les doses initiales recommandées en prophylaxie au long cours sont légèrement plus élevées avec ALPROLIX qu'avec IDELVION aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte (cf. rubrique posologie des RCP respectifs).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'hémophilie B est une maladie génétique hémorragique rare, de transmission récessive liée à l'X et résultant d'un déficit en facteur de la coagulation. Elle se caractérise par des hémorragies (articulaires, musculaires, des organes internes) spontanées, traumatiques ou liées à une intervention chirurgicale, pouvant être à l'origine de complications elles-mêmes à l'origine de handicaps sévères chez les hémophiles sévères. Cette pathologie est généralement grave, pouvant engager le pronostic vital en l'absence de traitement.

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

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

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

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (autres F-IX recombinants ou d'origine plasmatisque actuellement disponibles).

► Intérêt de santé publique :

Compte-tenu de l'absence de données 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, IDELVION 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 IDELVION est important dans l'indication de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'efficacité clinique d'IDELVION chez des patients prétraités,
- son profil pharmacocinétique permettant d'alléger les schémas d'administration en prophylaxie actuellement pratiqués (avis d'expert),

la Commission considère qu'IDELVION apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux autres facteurs IX disponibles (plasmatiques et recombinants).

010.3 Population cible

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

Selon les données de la cohorte du Réseau FranceCoag¹¹, 1 238 patients atteints d'une hémophilie B étaient suivis dans ce Réseau en avril 2016.

La population cible d'IDELVION peut donc être estimée à environ 1 200 patients.

¹¹ INVS - Réseau FranceCoag - Statistiques nationales disponibles sur le site <http://www.francecoag.org/>. Mise à jour du 14 avril 2016.