

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 juillet 2018

Date d'examen par la Commission : 16 mai 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 13 juin 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 11 juillet 2018.*

*Cet avis a fait l'objet d'une modification, présentée à la séance de la Commission
du 8 janvier 2020, afin de corriger une erreur rédactionnelle.*

**facteur von Willebrand (FVW)
+ facteur VIII de coagulation humain (FVIII)**

EQWILATE 500 UI / 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de 5 mL de solvant (CIP : 34009 550 450 5 2)

EQWILATE 1 000 UI / 1 000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 flacon de 10 mL de solvant (CIP : 34009 550 450 6 9)

Laboratoire OCTAPHARMA FRANCE

Code ATC	B02BD06 (facteur von Willebrand et facteur VIII de coagulation humain en association)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« <u>Maladie de von Willebrand</u> Prophylaxie et traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand (MVW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.</p> <p><u>Hémophilie A</u> Prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII). »</p>

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<p>Maladie de von Willebrand SMR important dans l'indication de l'AMM</p> <p>Hémophilie A SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</p>
ASMR	<p>Maladie de von Willebrand Prenant en compte : - les données cliniques issues d'études non comparatives et de faibles effectifs, qui démontrent l'efficacité d'EQWILATE dans la maladie de von Willebrand - l'absence de donnée comparative versus les alternatives thérapeutiques disponibles en termes d'efficacité ou de tolérance, la Commission considère qu'EQWILATE n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge la maladie de von Willebrand qui comprend les comparateurs pertinents (cf. 06 Comparateurs cliniquement pertinents).</p> <p>Hémophilie A Sans objet</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Maladie de von Willebrand EQWILATE, comme VONCENTO et WILSTART, est une association de FVIII et FVW qui représente un traitement de seconde intention en cas de contre-indication ou d'inefficacité de la desmopressine, chez les patients âgés d'au moins 6 ans. A noter que les indications de VONCENTO sont identiques à celle d'EQWILATE tandis que WILSTART est uniquement indiqué pour la phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand.</p> <p>Les données cliniques disponibles ne permettent pas de placer EQWILATE par rapport aux alternatives médicamenteuses existantes. Du fait d'un apport plus important de FVIII à chaque injection par rapport à VONCENTO (FVIII/FVW 1:1 pour EQWILATE contre 1:2,4 pour VONCENTO), EQWILATE pourrait avoir un intérêt en prophylaxie essentiellement chez les patients de type 3, mais pourrait également exposer les patients à un risque thrombotique accru en cas d'administrations répétées, en particulier en chirurgie. L'impact potentiel de cet apport plus important en FVIII en comparaison à VONCENTO n'a pas été évalué¹.</p> <p>En prophylaxie au long cours et en comparaison à WILFACTIN (FVW seul), EQWILATE comme VONCENTO permet avant tout de simplifier la prise en charge des patients à l'initiation du traitement d'un épisode hémorragique ou en préopératoire chez les patients avec un taux spontanément bas de FVIII (type 3 et nombreux type 2), situations dans lesquelles il est nécessaire d'adjoindre du FVIII au WILFACTIN pour la première injection.</p> <p>Hémophilie A Compte tenu : - des nombreux concentrés de haute pureté en FVIII déjà à disposition, - et du fait que l'intérêt d'associer du facteur de von Willebrand au FVIII n'est pas démontré dans l'hémophilie A, EQWILATE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'hémophilie A, y compris en cas d'incertitude diagnostique devant un déficit en FVIII quand un traitement à visée hémostatique s'avère nécessaire.</p>

¹ Paragraphe surligné : modifications rédactionnelles du 08/01/2020.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 23/11/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres hémostatiques B02BDF Facteur de coagulation sanguine B02BD06 facteur von Willebrand, facteur VIII en association

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription aux collectivités de la spécialité EQWILATE, un complexe associant un facteur von Willebrand (FVW) et un facteur VIII de coagulation d'origine humaine (FVIII), avec un ratio FVW/FVIII de 1:1.

EQWILATE est indiqué dans :

- la maladie de von Willebrand : en prophylaxie et traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué ;
- l'hémophilie A : en prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques.

EQWILATE n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 6 ans, en l'absence de données suffisantes.

Il existe actuellement une autre spécialité associant facteur VIII de coagulation et facteur von Willebrand dont les indications sont identiques à celles d'EQWILATE, il s'agit de VONCENTO, médicament qui diffère par son ratio FVIII/FVW qui est de 1:2,4.

VONCENTO est uniquement remboursable dans la maladie de von Willebrand (SMR important, ASMR V), ayant eu un avis défavorable de la commission de la Transparence pour sa prise en charge dans l'hémophilie A (SMR insuffisant)². Un autre complexe associant FVIII/FVW est également disponible, WILSTART, mais uniquement indiqué en phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand (SMR important).

A noter que dans l'hémophilie A, le laboratoire sollicite l'inscription d'EQWILATE dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement « en cas d'incertitude diagnostique devant un déficit en FVIII, quand un traitement à visée hémostatique s'avère nécessaire (contexte d'urgence notamment chirurgical et/ou de diagnostic différentiel difficile entre HA et MVW) ». L'inscription n'est pas sollicitée dans les autres situations curatives, ni pour la prophylaxie au long cours.

² Avis de la commission de la Transparence du 28 mai 2014 et du 8 juin 2016.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Maladie de von Willebrand**

Prophylaxie et traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand (MVW), lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué.

Hémophilie A

Prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un spécialiste du traitement des troubles de la coagulation. Le produit est à usage unique et il convient d'administrer la totalité du contenu du flacon. Tout reste de produit non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Maladie de von Willebrand

Le rapport entre le FVW:RCo et le FVIII:C est de 1:1. En général, 1 UI/kg de FVW:RCo et 1 UI/kg de FVIII:C augmentent les taux plasmatiques de chaque protéine de 1,5 à 2% de l'activité normale. Habituellement, environ 20 à 50 UI d'EQWILATE/kg de poids corporel sont nécessaires pour assurer l'hémostase. Ceci permet d'augmenter le FVW:RCo et le FVIII:C d'environ 30 à 100% chez les patients.

Une dose initiale de 50 à 80 UI d'EQWILATE/kg de poids corporel peut être nécessaire, particulièrement chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand de type 3, pour lesquels le maintien des taux plasmatiques souhaités nécessite des doses plus importantes que pour les autres types de maladie de von Willebrand.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'EQWILATE chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies.

Prévention des hémorragies lors d'une chirurgie ou en cas de traumatisme sévère :

Pour la prévention des hémorragies lors d'une chirurgie, EQWILATE doit être administré 1-2 heures avant le début de la procédure chirurgicale. Un taux de FVW:RCo \geq 60 UI/dl (\geq 60%) et un taux de FVIII:C \geq 40 UI/dl (\geq 40%) doivent être atteints.

Une dose appropriée doit être ré-administrée toutes les 12 à 24 heures. La posologie et la durée du traitement dépendent de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement, et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C.

Chez les patients recevant un concentré de FVW contenant du FVIII, il convient de suivre les taux plasmatiques de FVIII:C afin de détecter la persistance éventuelle d'un taux plasmatique trop élevé de FVIII:C, susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque cliniques ou biologiques. Si l'on constate des taux plasmatiques de FVIII:C trop élevés, des doses plus faibles et/ou l'augmentation de l'intervalle entre les doses ou le recours à un produit à base de FVW contenant une plus faible concentration en FVIII doivent être envisagés.

Prophylaxie :

Pour la prophylaxie à long terme contre les saignements chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, des doses de 20-40 UI/kg de poids corporel doivent être administrées 2 à 3 fois par

semaine. Dans certains cas, comme chez les patients présentant des saignements gastro-intestinaux, des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires.

Hémophilie A

La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en FVIII, de la localisation et de l'importance du saignement, et de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de FVIII administré est exprimé en Unités Internationales (UI), calculées à l'aide du standard OMS pour les concentrés de FVIII. L'activité plasmatique du FVIII est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en UI (par rapport au standard international pour le FVIII plasmatique).

L'activité de 1 UI de FVIII est équivalente à la quantité de FVIII présente dans 1 ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande :

Le calcul de la dose nécessaire de FVIII est basé sur la notion empirique que 1 UI de FVIII:C/kg de poids corporel augmente le taux plasmatique de 1,5 à 2% de l'activité normale. La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée en FVIII (%) (UI/dl) x 0,5

La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être déterminées en tenant compte de l'efficacité clinique individuelle. En cas de survenue de l'un des accidents hémorragiques suivants, l'activité en facteur VIII ne doit pas être inférieure à l'activité plasmatique indiquée (en % de la normale ou UI/dl) pour la durée de traitement correspondante.

Schéma de traitement pour les hémorragies et les chirurgies :

Degré d'hémorragie / Type de chirurgie	Taux de facteur VIII requis [(UI/dl) ou (%)]	Fréquence d'administration (heures) / Durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou de saignement oral	20 - 40	Renouveler la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique caractérisé par la disparition de la douleur, ou l'obtention de la cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 - 60	Renouveler la perfusion toutes les 12 à 24 heures, pendant 3 à 4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la douleur et du handicap.
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	60 - 100	Renouveler la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
Chirurgie		
Mineure dont extraction dentaire	30 - 60	Renouveler la perfusion toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
Majeure	80 - 100 (pré- et postopératoire)	Renouveler la perfusion toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir une activité coagulante du facteur VIII de 30% à 60%.

Prophylaxie :

Pour une prophylaxie à long terme des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, des doses de 20 à 40 UI d'EQWILATE/kg de poids corporel doivent être administrées tous les 2 à 3

jours. Dans certains cas, particulièrement chez les jeunes patients, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus importantes peuvent être nécessaires.

Perfusion continue :

Une analyse pharmacocinétique doit être réalisée préalablement à l'intervention chirurgicale afin d'obtenir une estimation de la clairance. La vitesse de perfusion initiale se calcule de la façon suivante :

Vitesse de perfusion (UI/kg/h) = clairance (ml/kg/h) x concentration à l'équilibre désirée (UI/ml)

Après les premières 24 heures de perfusion continue, la clairance doit être recalculée tous les jours en utilisant l'équation de l'état d'équilibre avec la concentration mesurée et la vitesse de perfusion connue.

Durant le traitement, une détermination appropriée du taux de FVIII:C est conseillée comme indication de la dose à administrer et de la fréquence des perfusions. Plus particulièrement pour les interventions chirurgicales majeures, un suivi précis du traitement de substitution à l'aide de tests de la coagulation (FVIII:C) est indispensable. La réponse individuelle au traitement par FVIII peut varier entre les patients et être à l'origine de demi-vies et de récupérations différentes.

Patients non préalablement traités :

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8.

Population pédiatrique :

Les données sont insuffisantes pour recommander l'usage d'EQWILATE chez les enfants de moins de 6 ans atteints d'hémophile A. »

Maladie de von Willebrand^{3,4}

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

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

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

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

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

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

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

L'administration de concentré de facteur von Willebrand (FVW) est proposée lorsque la desmopressine ne peut être utilisée⁵. Le choix entre l'administration d'un concentré de FVW seul et un concentré associant facteur von Willebrand et facteur VIII repose sur le contexte clinique et sur le degré d'urgence de la normalisation de l'hémostase.

L'injection de FVW seul induit une remontée progressive du taux de FVIII:C qui atteint son maximum dans un délai de 6 à 12 heures. L'injection de FVW seul ne permet donc pas de corriger immédiatement le taux de FVIII:C. Lorsqu'une correction rapide de l'hémostase est nécessaire, il est donc nécessaire de co-administrer un facteur VIII associé au FVW, pour obtenir rapidement un taux

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

⁴ Site internet de la CoMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles). Maladie de Willebrand.

⁵ Un test thérapeutique à la desmopressine doit être systématiquement réalisé lorsque le diagnostic de maladie de VW est porté (en l'absence de contre-indication). Cela s'applique aux patients pour lesquels le type de la maladie est en faveur d'une efficacité potentielle du médicament (type 1 et type 2, même si dans ce dernier cas l'efficacité est plus douteuse). Les type 3 ont une synthèse quasi nulle de facteur de VW, la desmopressine est donc inefficace.

de FVIII:C suffisant pour assurer l'hémostase. Il est rappelé que des taux élevés de facteur de VW représentent un risque de thrombose.

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

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

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

Pour la prophylaxie et le traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale lorsque la desmopressine est inefficace ou contre-indiquée, il est actuellement possible d'utiliser soit VONCENTO ou WILSTART (en phase initiale) qui associent FVIII et FVW, soit WILFACTIN (à base de FVW) associé à un concentré de FVIII. Le besoin médical est donc actuellement couvert.

Hémophilie A

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

La sévérité clinique de l'hémophilie A dépend du taux plasmatique en facteur VIII : sévère (<1 UI/dL), modérée (1-5 UI/dL) ou mineure (6-40 UI/dL). Selon les données du réseau FranceCoag¹², parmi les 5 400 patients hémophiles A suivis en France en septembre 2015, un tiers avait une forme sévère, 15% une forme modérée et 52% une forme mineure.

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

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

Ces concentrés s'administrent « à la demande », lors de la survenue d'un accident hémorragique, ou bien en prophylaxie de façon continue, intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale.

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

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

Depuis la forte réduction du risque de transmission de maladies infectieuses avec l'utilisation des facteurs recombinants, le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII est la complication la plus sévère du traitement et se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Cette

complication est plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères : elle surviendrait chez près de 30 % des patients hémophiles sévères, en général dès les premières expositions au FVIII, et serait plutôt de l'ordre de 5 à 10 % en cas de forme modérée ou mineure. Chez ces patients, la présence d'inhibiteurs peut aggraver l'hémophilie en neutralisant le facteur VIII endogène et ainsi rendre sévère le phénotype du patient.

Cette complication a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie. En cas d'hémophilie A sévère avec inhibiteur, il est donc recommandé d'instaurer rapidement un protocole d'induction de tolérance immune (ITI) pour tenter d'éradiquer les anticorps inhibiteurs. En cas d'épisode hémorragique, l'utilisation de concentrés de facteur de coagulation VII activé ou de complexe prothrombique activé (agents dits « by-passant ») peut être une alternative au facteur VIII. Le risque d'immunisation est multifactoriel et dépend avant tout de facteurs intrinsèques aux patients (mutations génétiques, antécédents familiaux, ethnie, ...) et de l'ancienneté de l'exposition au facteur VIII : le risque est majeur chez les patients non préalablement traités (PUPs) jusqu'à la 20ème journée cumulée d'exposition au traitement (JCPA) tandis qu'il devient très faible au-delà de 150 JCPA. Près de 95 % des inhibiteurs sont détectés au cours des 50 premiers jours d'exposition. La population des patients préalablement traités (PTPs) est considérée comme à faible risque d'inhibiteur. Néanmoins les mécanismes et les différents facteurs de risque d'une immunisation ne sont à ce jour pas complètement élucidés. Des incertitudes persistent notamment sur le rôle joué par l'origine plasmatique ou recombinante du FVIII, ce point restant controversé.

Plusieurs concentrés de FVIII sont actuellement disponibles, d'origine plasmatique ou recombinante, permettant la prise en charge des patients. Néanmoins le besoin médical est partiellement couvert dans la prise en charge des patients hémophiles ayant développé des inhibiteurs.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Maladie de von Willebrand

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités à base de facteur von Willebrand (FVW) indiqués dans la maladie de von Willebrand. Pour rappel, EQWILATE est uniquement indiqué à partir de 6 ans en l'absence de données suffisantes chez les enfants plus jeunes.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique (Oui/non)	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
WILFACTIN⁶ (FVW) <i>LFB Biomédicaments</i>	Non	Patients ≥ 6 ans : traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans la maladie de Willebrand quand la desmopressine est inefficace ou contre-indiquée. WILFACTIN ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie A.	14/01/2004 (inscription)	Important	ASMR V par rapport au FACTEUR DE WILLEBRAND LFB	Oui
VONCENTO (FVW + FVIII, 1:2,4) <i>CSL Behring</i>	Oui	Patients ≥ 12 ans : traitement des épisodes hémorragiques ou prévention et traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué.	28/05/2014 (inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge actuelle de la maladie de von Willebrand	Oui
		Prophylaxie des épisodes hémorragiques de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué (quel que soit l'âge).	08/06/2016 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport au comparateur cliniquement pertinent (WILFACTIN, chez les patients d'âge ≥ 6 ans)	Oui
		Patients < 12 ans : traitement des épisodes hémorragiques ou prophylaxie et traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué.	08/06/2016 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport au comparateur cliniquement pertinent (WILFACTIN et/ou WILSTART)	Oui

⁶ L'utilisation de WILFACTIN chez les enfants de moins de 6 ans n'est pas documentée dans les études cliniques.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 3 modifié le 08/01/2020

WILSTART (FVW + FVIII) <i>LFB Biomédicaments</i>	Oui	Phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand quand le traitement par la desmopressine est inefficace ou contre-indiqué (quel que soit l'âge) WILSTART ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hémophilie.	11/02/2004 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'association FACTANE + FACTEUR DE WILLEBRAND LFB	Oui
---	-----	---	-----------------------------	-----------	--	-----

A noter que seuls WILSTART et VONCENTO associent, comme EQWILATE, du FVIII et du FVW. Pour WILSTART, il s'agit d'un kit contenant dans la même boîte un flacon de concentré de FVW (1000 UI) et un flacon de concentré de FVIII (500 UI). Pour VONCENTO, les différents facteurs sont conditionnés dans un même flacon, comme EQWILATE.

6.1.2 Hémophilie A

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

NOVOEIGHT (turoctocog alfa) <i>Novo Nordisk</i>	Cellules CHO Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). NOVOEIGHT peut être utilisé à tout âge.	02/04/2014 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
NUWIQ (simoctocog alfa) <i>Octapharma</i>	Cellules humaines HEK 293 F Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). NUWIQ peut être administré à tous les groupes âge.	22/07/2015 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
ELOCTA (efmoroctocog alfa) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Cellules humaines HEK 293 F Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ELOCTA peut être administré à tous les groupes âge.	17/02/2016 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
IBLIAS (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>	Cellules BHK Pleine longueur	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Peut être administré à tous les groupes d'âge.	14/12/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui
KOVALTRY (octocog alfa) <i>Bayer Healthcare</i>			14/12/2016 Inscription		ASMR V	Oui
AFSTYLA (lonoctocog alfa) <i>CSL Behring</i>	Cellules CHO Domaine B tronqué	Traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII). AFSTYLA est indiqué dans tous les groupes d'âges.	05/07/2017 Inscription	Important	ASMR V	Oui
Facteurs VIII d'origine plasmatique						
OCTANATE (FVIII de coagulation humain) <i>Octapharma</i>		Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur de Willebrand en quantité pharmacologiquement active et par conséquent n'est pas indiqué dans la maladie de Willebrand.	04/10/2006 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
FACTANE (FVIII de coagulation humain) <i>LFB-Biomédicaments</i>		Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII. Factane ne contient pas de facteur Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de Willebrand. Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune	Avis initial : non déterminé 16/10/2013 (avis d'inscription FACTANE 200UI/mL)	Important	-	Oui

Dans cette indications, la spécialité VONCENTO, qui comme EQWILATE associe du FVIII et du FVW et a l'AMM dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie A, n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent compte-tenu du SMR insuffisant octroyé par la Commission dans cette indication (avis du 28 mai 2014).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Situations cliniques ayant obtenu un SMR suffisant :

Les comparateurs cliniquement pertinents dans la maladie de von Willebrand (MVW) sont VONCENTO, WILFACTIN et WILSTART (ce dernier est indiqué uniquement dans le traitement initial).

Situations cliniques ayant obtenu un SMR suffisant :

Les comparateurs cliniquement pertinents dans l'hémophilie A sont les différents concentrés de FVIII cités dans le tableau.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

EQWILATE a une AMM :

- en Europe dans 29 états-membres, par procédure de reconnaissance mutuelle ;
- au Canada : dans les mêmes indications qu'en Europe ;
- aux Etats-Unis : uniquement dans la maladie de von Willebrand.

Le dossier d'AMM est en cours d'évaluation en Croatie et à Malte.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire repose sur les résultats d'études cliniques prospectives ouvertes non contrôlées :

- Cinq études dans la **maladie de von Willebrand** (119 patients inclus, dont 75 patients de type 3) ;
- Cinq études dans l'**hémophilie A** (81 patients préalablement traités).

Les nombreuses données caractérisant le profil pharmacocinétique d'EQWILATE ne sont pas retenues dans le cadre de cette évaluation.

08.1 Efficacité

8.1.1 Maladie de von Willebrand

L'évaluation clinique d'EQWILATE dans la maladie de von Willebrand repose sur :

- 1 étude pivot de phase III, ouverte non contrôlée (WIL-24), en prophylaxie chirurgicale, chez des patients à partir de 6 ans ;
- 4 études de pharmacocinétique (TMAE-104, TMAE-105, TMAE-106, TMAE-109), présentées pour documenter l'efficacité clinique (objectif secondaire) dans le traitement des saignements, ainsi qu'en prophylaxie au long cours ou dans un contexte chirurgical.

Les données présentées par le laboratoire à titre informatif chez les enfants < 6 ans pour lesquels EQWILATE n'a pas l'AMM ne seront pas présentées.

8.1.1.1 Efficacité en prophylaxie chirurgicale : étude clinique pivot (WIL-24) :

► Méthode

Etude WIL-24 ⁷	
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal Évaluer l'efficacité hémostatique globale d'EQWILATE dans la prévention des saignements importants per et post-opératoires.</p> <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer l'efficacité hémostatique pendant et à la fin de l'intervention chirurgicale ; - Tolérance générale et immunogénicité.
Méthode	Phase III prospective, multicentrique internationale, ouverte non contrôlée (août 2011 à mars 2014)
Population étudiée	Patients > 6 ans atteints de la maladie de VW de type 1, 2 ou 3
Parmi les critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - taux de FVW:RCo⁸ < 40% à l'inclusion ou antécédents d'un taux de FVW:RCo < 40% ; - nécessité d'un concentré de FVW lors d'une intervention chirurgicale.
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Administration d'un produit contenant du FVW dans les 3 jours avant la visite de screening ; - Décision d'injecter le produit expérimental en perfusion continue ; - Antécédents connus ou suspects d'inhibiteurs dirigés contre le FVIII ou le facteur de VW ; - Chirurgie urgente ou tout acte chirurgical ne permettant pas d'évaluer le patient à l'inclusion ; - Hypersensibilité connue ou suspectée ou effets secondaires apparus sous un concentré de FVW/FVIII.
Déroulement de l'étude et traitement	<p>Jour (J) de l'intervention chirurgicale : dose de charge d'EQWILATE IV bolus). J 1 à 30 : doses d'entretien d'EQWILATE (voie IV bolus). Suivi : 30 jours après la date de l'intervention chirurgicale ou jusqu'à la sortie de l'hôpital.</p> <p>La durée et la dose du traitement avant, pendant et après les interventions chirurgicales, dépendait du type de chirurgie et de l'évaluation clinique du patient, et les valeurs de la récupération in vivo du FVW à l'inclusion. Les règles d'adaptation de dose sont présentées en annexe.</p> <p>Les taux de FVIII: C et FVW: RCo ont été évalués tout au long de la période de traitement pour ne pas dépasser un niveau maximal de 250% de FVIII: C, avoir un taux résiduel de FVW (FVW: RCo) au maximum de 100% et s'assurer que les taux minimum nécessaires étaient atteints.</p>
Traitements concomitants	<ul style="list-style-type: none"> - un autre concentré de FVW/FVIII n'était autorisé qu'en cas d'urgence ; - la desmopressine devait être évitée au cours de l'étude, réservée uniquement aux situations d'urgence si nécessaire (si tel était le cas, les patients étaient exclus de l'analyse d'efficacité).
Critère de jugement principal	<p>Efficacité hémostatique globale</p> <ul style="list-style-type: none"> - considérée comme un succès ou un échec selon un algorithme à 4 items basé sur l'efficacité peropératoire et celle postopératoire. L'évaluation de l'efficacité est fondée notamment sur les pertes sanguines, les besoins transfusionnels et le contrôle d'un saignement (cf. détails en annexe 1) ; - évaluation faite par un Comité indépendant à partir de l'efficacité peropératoire (jugée par le chirurgien après la dernière suture) et postopératoire (jugée par l'investigateur, dans les 24h après la dernière administration per opératoire d'EQWILATE).
Analyse statistique	<p>Une analyse intermédiaire a été planifiée après la réalisation de 30 actes, utilisant un intervalle de confiance (IC) bilatéral de 98,75%, pour tester l'hypothèse d'un succès précoce. Si le succès anticipé n'était pas démontré lors de l'analyse intermédiaire, l'étude devra se poursuivre jusqu'à 41 actes chirurgicaux (puissance révisée à 70-95%). Un IC bilatéral de 96,25% devait alors être utilisé à la fin de l'essai.</p> <p>Le traitement avec EQWILATE était considéré comme efficace si la limite inférieure de l'IC était $\geq 0,6$ lors de l'une ou l'autre des analyses.</p>

⁷ Srivastava A, Serban M, Werner S, et al. Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (Wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. Haemophilia 2017;23:264–272).

⁸ VWF : RCo : mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur de VW. Il s'agit d'une technique fonctionnelle de référence. Elle évalue la capacité de facteur de VW à interagir avec les plaquettes.

► Résultats

Population d'analyse

L'étude a inclus 28 patients ayant subi un total de 30 interventions chirurgicales⁹ pour l'évaluation de l'efficacité (population ITT identique à la population Per Protocole). La tolérance a été évaluée chez 41 patients.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les interventions évaluées (population efficacité) ont été réalisées chez des patients âgés de 12 à 74 ans, dont l'âge moyen était de $38,3 \pm 16,8$ ans, en majorité des femmes (70%). Trois adolescents âgés de 12 à 17 ans ont été inclus, aucun enfant de moins de 12 ans ne l'a été.

L'exposition moyenne antérieure à des produits contenant FVW/FVIII était de $48,3 \pm 76,51$ jours (extrêmes 0–300 jours). La plupart des patients recevait un traitement à la demande (67%, n=20), un patient était sous prophylaxie et 9 patients (30%) n'étaient pas encore traités.

Le diagnostic de MVW était établi par les concentrations plasmatiques de FVW. A l'inclusion, la médiane FVW:RCo était de :

- 22,5 UI/dl (3-38) pour les patients type 1 ;
- 6,5 UI (4-9) pour les patients type 2 ;
- 0UI/dl (0-10) pour les patients type 3.

Les patients inclus étaient en majorité atteints d'un type 3 de la maladie de Willebrand (N=30 procédures) :

- Population efficacité : 23,3% de type 1 (n=7), 6,7% de type 2 (n=2) et 70,0% de type 3 (n=21) ;
- Population tolérance : 24,4% de type 1 (n=10), 17,1% de type 2 (n=7) et 58,5% de type 3 (n=24).

Aucun patient ne présentait d'inhibiteurs anti-FVW à l'inclusion, conformément aux critères d'inclusion/non inclusion.

La nécessité d'utiliser un concentré de FVW faisait partie des critères d'inclusion. Pour les patients de types 1 et 2, le rapport d'étude ne mentionne pas les raisons spécifiques ayant conduit à administrer EQWILATE, en particulier si ces patients avaient eu un test à la desmopressine non concluant ou si leur condition ne permettait pas sa réalisation (hypertension non contrôlée ou patient coronarien notamment).

Type de chirurgie

Des 30 procédures chirurgicales évaluées, toutes programmées, 21 étaient des chirurgies majeures (70% au global, 81% pour les types 3) et 9 mineures (30%). Il s'agissait majoritairement d'interventions orthopédiques (33%) ou dentaires (23%).

Exposition à EQWILATE

L'exposition moyenne a été respectivement de 4,7 et 9 jours (JCPA) pour les actes mineurs et majeurs, plus élevée pour les patients de type 3 (8,8 jours, extrêmes 4-17 jours).

La dose moyenne totale cumulée (dose de charge + doses d'entretien) d'EQWILATE a été de $116,2 \pm 32,2$ UI/kg pour les actes mineurs et de $368,9 \pm 139,8$ UI/kg pour les actes majeurs.

En phase d'entretien, les patients ayant subi une intervention mineure ont reçu entre 2 et 5 perfusions, ceux ayant subi une intervention majeure en moyenne 10 perfusions (extrêmes 3–22).

Efficacité hémostatique globale (critère de jugement principal)

Le taux de succès global d'EQWILATE au moment de l'analyse intermédiaire sur 30 interventions chirurgicales a été de 96,7% (IC_{98,75%}[0,78;1,00]). La limite inférieure de l'IC étant $\geq 0,6$, l'étude a conclu à l'efficacité d'EQWILATE et n'a pas été poursuivie.

⁹ Deux patients ont subi 2 actes chirurgicaux (2 prothèses du genou successives pour un patient de Type 3 et 2 extractions dentaires pour un patient de Type 1).

EQWILATE a été jugé inefficace chez un patient de type 1 ayant subi une intervention majeure. Deux patients ont nécessité une transfusion (plaquette ou sang total).

Le taux de succès a été de 100% chez les patients atteints d'une maladie de VW de type 3 ou de type 2, et de 86% chez les patients atteints de type 1 (n=1/7 échec).

8.1.1.2 Efficacité en traitement à la demande et en prophylaxie au long cours des hémorragies

Quatre études cliniques (TMAE-104, TMAE-105, TMAE-106, TMAE-109)¹⁰ ayant pour objectif principal l'évaluation de la pharmacocinétique ont été déposées afin de documenter l'efficacité et la tolérance d'EQWILATE en prophylaxie au long cours et pour le traitement à la demande des hémorragies (critères secondaires d'évaluation). Ces études ont également évalué l'efficacité d'EQWILATE en prophylaxie chirurgicale.

Un total de 85 patients¹¹ ayant une maladie de VW de tout type, **non répondeurs à la desmopressine**, âgés de 5 à 77 ans, a été inclus dans ces études.

► Méthode

L'efficacité hémostatique était définie par un score global à 4 items commun à l'ensemble de ces études :

Tableau 1. Score clinique global sur l'efficacité hémostatique dans les 4 études TMAE-104/105/106/109

Réponse	Définition
Excellente	Hémostase obtenue, arrêt du saignement. Ne nécessite pas d'injection supplémentaire.
Bonne	Petit suintement <u>et</u> contrôle satisfaisant du saignement.
Modérée	Persistance d'un saignement modéré <u>ou</u> contrôle du saignement nécessitant une injection supplémentaire.
Absence de réponse	Saignement non contrôlé important ou intensité du saignement non modifié (en cas de saignement non sévère).

Les modalités de cette évaluation différaient selon l'étude :

- études TMAE-104 et 106 : évaluation de façon globale à la fin de chaque saignement, par le patient et/ou l'investigateur ;
- étude TMAE-105 : évaluation après chaque administration, par le patient ;
- étude TMAE-109 : évaluation globale en fin d'étude, par l'investigateur.

Parmi les critères de non inclusion des patients figuraient :

- desmopressine dans les 15 jours ou d'acide acétylsalicylique dans les 7 jours avant le traitement ;
- infection symptomatique, pathologie hépatique ou rénale sévère.

Les patients ayant des inhibiteurs (anti-VIII ou anti-FVW) ou un antécédent d'inhibiteurs ne pouvaient pas être inclus dans les études TMAE-105, TMAE-106 et TMAE-109.

Les patients ayant connu un épisode de saignement dans les 15 jours précédant l'inclusion ne pouvaient être inclus dans les études TMAE-106 et TMAE-109.

La dose et la fréquence du traitement étaient définies par le médecin investigateur selon les situations cliniques (sévérité des saignements, type de chirurgie) et les besoins du patient. Les traitements étaient généralement administrés à domicile. La perfusion continue était possible, en particulier en chirurgie. Les règles d'adaptation du traitement par EQWILATE étaient communes à ces quatre études (cf. en annexe).

Les autres principaux éléments de méthode de ces différentes études sont présentés dans le tableau ci-dessous.

¹⁰ Aucune de ces 4 études n'a été publiée.

¹¹ Dont 11 patients communs aux études TMAE-105 et TMAE-109.

Tableau 2. Synthèse des principaux éléments de méthodes des études TMAE-104, TMAE-105, TMAE-106 et TMAE-109.

Etude	Effectifs analysés pour l'évaluation clinique	Caractéristiques des patients	Parmi les critères secondaires d'efficacité clinique
<p>TMAE-104 Phase III 2002-2007</p> <p>Prospective non comparative (Pologne, Portugal, Suède, U.K., Finlande, Autriche, Norvège)</p>	<p>N=41 inclus <u>Analysés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie : n=13 • Tt saignements n=29 (1008 épisodes spontanés) • Chirurgie : n=22 (43 procédures) <p><u>Sorties prématurées</u> : n=10, dont 4 pour efficacité insuffisante.</p>	<p>Non répondeurs à la desmopressine Parmi les 41 patients inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MVW type 3 : 66% (n=27) ; type 2 : 27%, type 1 : 7% ; • Age : 5 à 73 ans dont 8 patients < 12 ans ; moyenne 38 ans ; • 70% de femmes ; • Exposition médiane antérieure à un FVW/FVIII : 200 jours. 	<p>Efficacité en prophylaxie et en traitement à la demande : score clinique global d'efficacité à la fin de chaque saignement spontané.</p>
<p>TMAE-105 Phase II 1999-2000</p> <p>Prospective non comparative (Pologne, Bulgarie)</p>	<p>N=14 inclus <u>Analysés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tt prophylactique : n=4 • Tt saignements : n=12 (85 épisodes spontanés) • Chirurgie : n=2 (2 procédures) 	<p>Non répondeurs à la desmopressine Parmi les 14 patients inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MVW type 3 : 64% (n=9) ; type 2 : 21%, type 1 : 14% ; • Age : 12 à 65 ans, moyenne de 36 ans ; • Exposition médiane antérieure à un FVW/FVIII : 175 jours. 	<p>Traitement à la demande : score clinique global d'efficacité sur les saignements spontanés, après chaque administration, par le patient.</p> <p>Prophylaxie: score clinique global d'efficacité (post hoc).</p>
<p>TMAE-106 Phase II 2002-2006</p> <p>Prospective non comparative (Allemagne)</p>	<p>N=14 inclus <u>Analysés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tt saignements : n=5 (59 épisodes spontanés) • Chirurgie : n=8 (10 procédures) 	<p>Non répondeurs à la desmopressine (si applicable) Parmi les 14 patients inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MVW type 3 : 29% (n=4) ; type 2 : 57%, type 1 : 14% ; • Age : 16 à 77 ans; moyenne 39 ans ; • 71% de femmes ; • Exposition médiane antérieure à un FVW/FVIII : 22,5 jours. 	<p>Traitement à la demande : score clinique global d'efficacité à la fin de chaque saignement spontané.</p>
<p>TMAE-109 Phase II 2000-2001</p> <p>Prospective non comparative (Pologne, Bulgarie)</p>	<p>N=16 inclus <u>Analysés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie : n=5 • Tt saignements : n=16 (117 épisodes) • Chirurgie : n=2 (2 procédures) 	<p>Non répondeurs à la desmopressine (si applicable) Parmi les 16 patients inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MVW type 3 : 50% (n=8) ; type 2A : 13% (n=2), type 1 : 38% ; • Age : 14 à 63 ans; moyenne 37 ans ; • 38 % de femmes ; • exposition médiane antérieure à un FVW/FVIII : 150 jours. 	<p>Traitement à la demande : score clinique global d'efficacité sur les saignements spontanés, en fin d'étude.</p> <p>Prophylaxie: score clinique global d'efficacité (post hoc).</p>

Les analyses descriptives de l'efficacité et de la tolérance ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT).

► Résultats d'efficacité en prophylaxie et dans le traitement à la demande des saignements

Etude TMAE-104

• Traitement à la demande

Au total 1008 épisodes spontanés survenus chez 29 des 41 patients inclus ont été traités par EQWILATE et évalués par le patient et/ou l'investigateur:

- l'efficacité a été jugée "excellente ou bonne" dans 84,9% des cas (dans 55,1% des cas « bonne » et dans 29,8% des cas « excellente»), modérée dans 10% et nulle dans 5,2% ;
- près de 47% de ces saignements étaient mineurs, 40% modérés et 13% sévères ;
- les saignements les plus fréquents ont été articulaires (57%), les épistaxis (17%) et digestifs (11%) ;
- l'absence d'efficacité d'EQWILATE a concerné principalement les épistaxis (13,4% des saignements non contrôlés, n=23/172) et les saignements gastro-intestinaux (11,3% des saignements non contrôlés, n=13/115) ;
- les 8 patients < 12 ans ont présenté au total 310 épisodes de saignements, parmi lesquels 212 ont été traités et évalués. Pour 98% des épisodes (n=208/212), l'efficacité globale à la fin de chaque épisode a été cotée "bonne ou excellente" ;
- les doses et les durées de traitement jusqu'au contrôle du saignement ont été plus élevées pour les patients de type 2 que pour ceux de type 1 ou 3.

• Prophylaxie à long terme

Parmi les 41 patients inclus, treize ont été principalement traités en prophylaxie¹² dont 7 patients de type 3. Les doses moyennes prophylactiques variaient de 16,1 à 38,5 UI/kg, avec une fréquence mensuelle de 2,9 à 14,6 perfusions. Tous les patients ont saigné pendant la phase de traitement, avec 0,2 à 6,3 saignements par mois. Le score d'efficacité clinique globale n'a pas été évalué.

A titre informatif (critère post-hoc), les enfants < 12 ans (n=8) ont subi 10 procédures chirurgicales mineures, avec une efficacité globale évaluée par l'investigateur comme excellente dans 9 (90%) procédures et bonne dans 1 (10%) cas.

Etude TMAE-105

• Traitement à la demande

Au total 85 saignements spontanés survenus chez 12 patients ont été traités par EQWILATE :

- l'efficacité évaluée par le patient après chaque administration (n=157) a été jugée "excellente" (n=93 injections, 59%) ou bonne" (n=62 injections, 39%) dans 98% des cas. Pour 1 patient, 2 hémorragies gastro-intestinales n'ont pas été contrôlées par EQWILATE ;
- l'efficacité globale en fin de traitement a été jugée "excellente" par l'investigateur chez l'ensemble des patients (100%) ;
- pour 74% des épisodes (79% dans les types 3), 1 seul jour de traitement par EQWILATE a été nécessaire pour contrôler le saignement ;
- il s'agissait principalement de saignement d'intensité modérée (66%), les autres ayant été d'intensité légère (34%) ; les plus fréquents ont été ceux d'origine gingivale et les épistaxis.

• Prophylaxie à long terme (post-hoc)

Quatre patients ont reçu une prophylaxie par EQWILATE sur au moins une période de l'étude, représentant une exposition cumulée de 20 jours. L'efficacité a été jugée « excellente » par l'investigateur pour ces 4 patients.

Etude TMAE-106

• Traitement à la demande

Au total 59 épisodes de saignement survenus chez 5 patients (3 de Type 2 et 2 de Type 3) ont été traités par EQWILATE et évalués par le patient et/ou l'investigateur:

¹² Si au moins 70% des perfusions administrées étaient administrées à visée prophylactique.

- 36 épisodes (61%) mineurs, 21 modérés (36%) et 3 sévères ;
- l'efficacité a été jugée « excellente ou bonne » dans 100% des cas (dans 91,5% des cas « bonne » et dans 8,5% des cas « excellente ») ;
- les saignements les plus fréquents ont été d'origine gynécologique (53%), articulaire (20%) et musculaire (19%) ;
- leur prise en charge a nécessité en moyenne 1,6 jour de traitement (de 0,8 à 4) ;
- les doses et les durées de traitement jusqu'au contrôle du saignement ont été plus élevées pour les patients de type 2 que pour les autres patients.

- Prophylaxie à long terme (post-hoc)

Seuls deux patients ont été mis sous prophylaxie pendant l'étude. Les données cliniques d'efficacité ne sont pas disponibles.

Etude TMAE-109

- Traitement à la demande

Au total 117 saignements spontanés survenus chez les 16 patients inclus ont été traités par EQWILATE :

- principalement des saignements d'intensité légère (75%) à modérée (21%), ceux sévères n'ayant représenté que 4%. La localisation des saignements est peu documentée ;
- en fin d'étude, l'efficacité hémostatique globale a été jugée « excellente » chez 15 des 16 patients (94%) et « moyenne » chez 1 patient ;
- la résolution des saignements a nécessité une moyenne de 21 jours d'exposition cumulée au traitement (de 1 à 93 jours), à une dose moyenne de 28,9 UI/kg/jour. Près de 60% des épisodes ont été résolus après un jour de traitement (56% pour les patients du type 3) et 17% après 2 jours (type 3 : 21%).

- Prophylaxie à long terme (post-hoc)

Cinq patients (4 de type 3 et 1 de type 2A) ont reçu une prophylaxie par EQWILATE sur au moins une période de l'étude, avec des périodes de traitement comprises entre 1 et 11 jours d'exposition cumulée. Il n'a pas été rapporté de saignement spontané nécessitant d'être traité durant ces périodes. L'efficacité a donc été jugée « excellente » pour l'ensemble de ces patients.

8.1.1.3 Autres données

Le laboratoire a déposé les résultats d'une analyse combinée¹³ des résultats d'efficacité en prophylaxie chirurgicale, réalisée à partir des 4 études européennes TMAE-104, 105, 106 et 109.

Pour rappel, ces études avaient une méthodologie similaire et avaient inclus des patients âgés de > 12 ans. Seule l'étude TMAE-104 avait inclus des enfants âgés de < 12 ans.

Au total 57 interventions chez 33 patients ont été évaluées dans cette analyse, près de la moitié étant des chirurgies majeures.

La majorité des patients présentait une maladie de VW de type 3 (59%), 28% de type 2 et 12% de type 1.

L'efficacité a été évaluée "excellente ou bonne" par l'investigateur dans 96% (n=51) des procédures. Trois enfants âgés respectivement de 6, 8 et 10 ans, tous de type 3, ont subi 10 interventions mineures. L'efficacité a été jugée "excellente ou bonne" dans tous les cas.

8.1.2 Hémophilie A

L'évaluation clinique d'EQWILATE dans l'hémophilie repose essentiellement sur 5 études cliniques non publiées (TMAE-101, 102, 108 et 110, ATE-111) :

- études documentant l'efficacité clinique comme critère secondaire (objectifs principaux de pharmacocinétique et/ou d'immunogénicité) ;
- non contrôlées ;

¹³ Windyga J, von Depka-Prondzinski M; European Wilate® Study Group. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. *Thromb Haemost* 2011;105(6):1072-9.

- ayant inclus des patients préalablement traités (≥ 100 ou 150 jours cumulés d'exposition à l'antigène [JCPA]), hémophiles A sévères (FVIII $<1\%$), âgés d'au moins 12 ans.

Au total, 81 patients âgés de 11 à 66 ans ont été inclus.

8.1.2.1 Méthode

L'étude ATE-111 a été exclusivement réalisée en chirurgie majeure.

Les études TMAE-101, 102, 108 et 110 ont par ailleurs évalué EQWILATE dans :

- le traitement à la demande des épisodes de saignement ;
- la prophylaxie au long cours pour quelques patients (TMAE-108).

Parmi les critères de non-inclusion, communs à ces études, figuraient :

- antécédents ou présence d'un inhibiteur du FVIII,
- maladie de la coagulation autre que l'hémophilie A,
- infection symptomatique par le VIH ou toute autre infection symptomatique ; atteinte sévère hépatique ou rénale (ALAT > 5 x LSN, créatinine > 120 $\mu\text{mol/l}$).

Ces études étaient d'une durée de 6 mois (sauf étude ATE-111 : 8 à 12 semaines d'observation après la dernière injection). La posologie d'EQWILATE était choisie par le médecin investigateur, adaptée à l'état clinique du patient et au type de saignement ou de chirurgie.

L'utilisation d'autres concentrés de FVIII n'était pas autorisée, sauf en cas d'urgence.

Les autres principaux éléments de méthode de ces différentes études sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Synthèse des principaux éléments de méthodes des études dans l'hémophilie A.

Etude	Effectifs analysés pour l'évaluation clinique	Caractéristiques des patients	Parmi les critères secondaires d'efficacité clinique évalués
TMAE-101 Phase II 1999-2000 Prospective non comparative (Israël ; 2 centres)	N=12 <u>Analysés :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tt demande : n=12 (192 saignements) • Prophylaxie : n=0 • Chirurgie : n=3 procédures 	12 patients inclus : <ul style="list-style-type: none"> • Age : 18 à 56 ans, moyenne 33 ans ; • Tt antérieur par FVIII: 9 patients à la demande, 3 sous prophylaxie ; • Exposition médiane antérieure à un FVIII : 300 jours (100-900) ; • Modalités de traitement pendant l'étude : non précisé. 	Traitement à la demande : score clinique global d'efficacité. Prophylaxie en chirurgie : pertes sanguines, besoins transfusionnels, évaluation de l'hémostase.
TMAE-102 Phase II 1999-2000 Prospective non comparative (Pologne, Bulgarie)	N=20 <u>Analysés :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tt demande : n=20 (338 saignements) • Prophylaxie : n=0 • Chirurgie: n=7 procédures 	20 patients inclus : <ul style="list-style-type: none"> • Age : 11 à 59 ans, moyenne 24 ans ; • Tt antérieur par FVIII: 19/20 patients à la demande, 1 sous prophylaxie ; • Exposition médiane antérieure à un FVIII : 450 jours (200-950) ; • Modalités de traitement pendant l'étude : non précisé. 	Traitement à la demande : score clinique global d'efficacité. Prophylaxie en chirurgie : pertes sanguines, besoins transfusionnels, score global.
TMAE-108 Phase II 2000-2001 Prospective non comparative (Pologne, Bulgarie)	N=20 (1 seul nouveau patient par rapport à l'étude 102) <u>Analysés :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie : n=4 • Tt demande : n=16 (302 saignements) 	Parmi les 20 patients inclus : <ul style="list-style-type: none"> • Age : 11 à 59 ans; moyenne 25 ans ; • Tt antérieur par FVIII : à la demande ; • Exposition médiane antérieure à un FVIII : 490 jours (250-990 jours) ; • Modalités de traitement pendant l'étude : n=16 à la demande et n=4 sous prophylaxie. 	Traitement à la demande : score clinique global d'efficacité. Prophylaxie au long cours : absence/survenue d'un saignement
TMAE-110 Phase III 2002-2003 Prospective non comparative (Pologne, Slovaquie)	N=35 <u>Analysés :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tt demande : n=35 (857 saignements) • Prophylaxie : n=0 	Parmi les 35 patients inclus : <ul style="list-style-type: none"> • Age : 12 à 66 ans; moyenne 31 ans ; • Tt antérieur par FVIII: 34/35 patients à la demande, 1 sous prophylaxie ; • exposition antérieure moyenne à un FVIII : 811 jours (200-1000) ; • Modalités de traitement pendant l'étude : non précisé. 	Traitement à la demande : score clinique global d'efficacité, par l'investigateur.
ATE-111 Phase III 2004-2007 Prospective non comparative (Pologne, Slovaquie)	<u>Chirurgie majeure</u> 13 patients (14 procédures) <u>Analysés:</u> 10 patients (n=11 procédures)	Parmi les 13 patients inclus : <ul style="list-style-type: none"> • Age : 13 à 62 ans, moyenne 38 ans ; • Exposition antérieure à un FVIII : > 300 jours, pour 71% des patients ≥ 900 jours. 	Prophylaxie en chirurgie : pertes sanguines, besoins transfusionnels, évaluation de l'hémostase.

8.1.2.2 Résultats

► Traitement à la demande des saignements

En traitement à la demande, l'efficacité a été évaluée selon un score global à 4 items (« excellente », « bonne », « modérée » ou « nulle ») :

- étude TMAE 110 : en fin d'étude, par les parents et l'investigateur, selon une échelle prédéfinie (cf. ci-dessous) ;
- études TMAE 101, 102, 108 : sans définition particulière, par appréciation du médecin investigateur si saignement majeur et par le patient si saignement non majeur traité à domicile.

Etude TMAE-110

Le rapport d'étude ne mentionne pas la proportion de patients traités à la demande et celle sous prophylaxie dans l'étude.

Au total 857 saignements chez 35 patients ont été traités par EQWILATE, essentiellement des épisodes d'intensité mineure (51%) ou modérée (48%), rarement sévère (1%). Le nombre moyen de saignements survenus au cours de l'étude a été 24,5 par patient (min-max : 1-39).

Selon l'échelle prédéfinie, l'efficacité hémostatique globale d'EQWILATE a été jugée « excellente » (52,7%) ou « bonne » (41,8%) pour le traitement de 94,5% des épisodes, le plus souvent « excellente » dans les saignements mineurs et « bonne » dans les saignements modérés et sévères. Elle a été jugée nulle dans le traitement de 4 saignements (0,5%) d'intensité mineure à modérée.

Tableau 4. Score clinique global de l'efficacité hémostatique dans l'étude TMAE 110

Réponse	Définition
Excellente	Hémostase obtenue, arrêt du saignement.
Bonne	Petit suintement <u>et</u> contrôle satisfaisant du saignement, ne nécessitant pas d'injection supplémentaire.
Modérée	Persistance d'un saignement modéré <u>ou</u> contrôle du saignement nécessitant une injection supplémentaire.
Absence de réponse	Saignement sévère non contrôlé ou intensité du saignement non modifié (en cas de saignement non sévère).

Etudes TMAE 101, 102 et 108

Le protocole de ces études prévoyait l'évaluation clinique par le médecin de l'efficacité hémostatique d'EQWILATE sans définition de l'échelle de score utilisée. Les résultats sont donc peu pertinents.

A la fin de ces études (n=832 saignements évalués), l'efficacité globale a été jugée « excellente » dans 33,2% (TMAE-101), 87,3% (TMAE-102) et 98,7% (TMAE-108) des cas, et nulle dans un seul cas. Dans l'étude TMAE-101, l'efficacité a été jugée « bonne » dans 54,8% des cas.

► Prophylaxie des saignements peropératoires (chirurgies programmées)

Etude ATE-111

Un total de 11 chirurgies majeures chez 10 patients ont été évaluées dans cette étude : 8 (73%) interventions orthopédiques, 2 (18%) cholécystectomies (dont une avec biopsie hépatique) et 1 orchidectomie.

Les patients ont reçu une dose moyenne de 1306 ± 444 (UI/kg) par chirurgie (min-max : 529-2300), dont une dose de charge de 60,4 ± 10,5 UI/kg. La durée de traitement a varié de 13 à 34 jours, pendant lesquels EQWILATE a été administré en perfusion continue de 8 à 15 jours.

Aucun patient n'a saigné en postopératoire. Deux patients ont eu besoin d'être transfusés.

Aucun score clinique prédéfini n'a été utilisé dans cette étude pour évaluer l'efficacité hémostatique d'EQWILATE. L'évaluation de l'hémostase repose essentiellement sur des paramètres biologiques et pharmacocinétiques.

Etude TMAE-101

EQWILATE a été administré au cours de 3 interventions chirurgicales chez 3 patients (prothèse de hanche, prothèse de genou, cholangiopancreatographie endoscopique rétrograde). Un patient a nécessité deux transfusions de culots globulaires. L'investigateur a considéré que l'efficacité

d'EQWILATE avait été « bonne » au cours des 3 interventions¹⁴. A noter que cette appréciation ne répond à aucune définition préétablie dans le protocole.

Etudes TMAE-102

EQWILATE a été administré au cours de 7 interventions chirurgicales chez 6 patients (absence de précision sur le caractère mineur ou majeur). Aucun patient n'a nécessité de transfusion de sang. L'investigateur a considéré que l'efficacité d'EQWILATE était « excellente » dans l'ensemble des interventions. A noter que cette appréciation ne répond à aucune définition préétablie dans le protocole.

Etude TMAE-110 et TMAE-108

L'analyse de l'efficacité d'EQWILATE dans cette situation n'ayant pas été prévue dans le protocole et ne répondant à aucune définition prédéfinie, les données descriptives disponibles ne seront pas détaillées (4 procédures au total).

► Prophylaxie au long cours

Etude TMAE-108

La majorité des 20 patients ont reçu une prophylaxie pendant une période de l'étude (au moins 12 jours d'exposition pour 16 patients). Quatre de ces patients n'ont pas saigné pendant cette période.

Etude TMAE-110 et 102

L'évaluation d'EQWILATE dans cette situation était prévue dans le protocole (saignements intercurrents pendant la période sous prophylaxie), mais aucune donnée n'est présentée dans les rapports d'étude.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Maladie de von Willebrand

Etude pivot WIL-24 (n=41)

Deux patients (5%) ont eu 2 événements indésirables (EI) graves qui n'ont pas été imputés à EQWILATE par l'investigateur. Deux patients (5%) ont rapporté une réaction d'hypersensibilité modérée, EI jugé comme probablement lié au traitement et ayant conduit à la sortie de l'étude. Les EI les plus fréquents ont été les EI gastro-intestinaux.

Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du FVW. Aucune séroconversion n'a été constatée.

Etude TMAE-104 (n=41)

Douze patients (29%) ont rapporté un total de 55 EI graves, dont 3 EI considérés comme liés au traitement (trois séroconversions parvovirus B19 concernant 3 enfants âgés de 7, 10 et 5 ans, sans symptomatologie clinique, survenues à une période où le plasma matière première était non contrôlé par PCR quant au titre de parvovirus B19). Les EI les plus fréquents ont été les saignements gastro-intestinaux, les infections et les anémies. Aucun EI n'a conduit à la sortie de l'essai. Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du FVW.

Etude TMAE-106 (n=14)

Deux patients (15%) ont rapporté 2 EI graves, dont 1 EI considéré comme lié au traitement (séroconversion parvovirus B19). Un cas d'hypersensibilité a été rapporté, ayant conduit à la sortie de l'étude. Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du FVW.

¹⁴ Echelle d'évaluation de l'efficacité hémostatique à 4 items : nulle, modérée, bonne, excellente.

Etudes TMAE-105 et 109 (n=16 et n=14, dont 11 patients en commun)

Au total 17 EI graves ayant nécessité une hospitalisation ont été rapportés, tous à type de saignement. Un cas de séroconversion en parvovirus B19 a été rapporté (non imputé à EQWALATE par l'investigateur). Aucun EI n'a conduit à la sortie de l'essai.

Hémophilie A

Au cours des études menées dans l'hémophilie A chez les patients prétraités, un cas d'apparition d'inhibiteurs anti-FVIII (faible titre), transitoire, a été observé au cours de l'étude ATE-111.

Les EI graves observés ont été : fièvre (1 cas), événements hémorragiques (4 cas) et séroconversion hépatite A (1 cas). Il a été rapporté 1 cas de phlébite au site d'injection. Les réactions d'hypersensibilité ont été peu fréquentes.

8.2.2 Données issues du RCP

« Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent comprendre œdème de Quincke, sensation de brûlure et de piquûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, réactions urticariennes, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration asthmatiforme) ont été rarement observées, et peuvent dans certains cas évoluer vers une réaction anaphylactique sévère (voire un état de choc). A de rares occasions, de la fièvre a été observée. »

Maladie de von Willebrand

« Les patients atteints de la maladie de von Willebrand, particulièrement les patients de type 3, peuvent très rarement développer des anticorps neutralisants du FVW. L'apparition de tels inhibiteurs se caractérise par une réponse clinique inadaptée. Ces inhibiteurs surviennent en association étroite avec des réactions anaphylactiques. Aussi, la présence d'inhibiteur doit être recherchée chez les patients développant une réaction anaphylactique. »

« Il existe un risque d'accidents thrombotiques, particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque cliniques ou biologiques. Une prophylaxie contre une thrombo-embolie veineuse doit être mise en place, conformément aux recommandations en vigueur.

Chez les patients recevant des concentrés de FVW contenant du FVIII, les taux plasmatiques en FVIII:C trop importants peuvent augmenter le risque d'accidents thrombotiques »

Hémophilie A

« Les patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du FVIII. L'apparition de tels inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante. »

La liste des effets indésirables figurant au RCP d'EQWILATE est la suivante :

- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$): réaction d'hypersensibilité ;
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) : fièvre, inhibiteurs du FVIII ;
- Très rare ($< 1/10\ 000$) : choc anaphylactique, inhibiteurs du FVW.

8.2.3 Plan de gestion des risques européen

Le tableau suivant présente la synthèse du PGR :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Développement d'inhibiteurs du FVIII chez les patients souffrant d'hémophilie A non prétraités- Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Développement d'inhibiteurs du FVW- Sécurité virale- Evénements thromboemboliques dans MVW si traitement continu à doses élevées et en présence de facteurs de risque cliniques ou biologiques

Informations manquantes importantes	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité chez femme enceinte/ allaitante - Sécurité chez patients âgés - Sécurité dans IR / IH sévère
--	---

8.2.4 Pharmacovigilance

EQWILATE 500/500 et EQWILATE 1000/1000 ont obtenu leur première autorisation de mise sur le marché en Europe en 2011. Deux PSURs, chacun sur 3 ans, sont disponibles pour cette nouvelle formulation combinée à la formulation précédente WILATE 400/450 et WILATE 800/900. WILATE et EQWILATE sont aujourd'hui disponibles dans 61 pays. La distinction par formulation n'est pas disponible dans ces documents.

Dans le dernier PSUR couvrant la période du 01/08/2012 au 07/10/2015 (nouvelle formulation prépondérante), l'exposition a été estimée à 252 633 jours de traitement. Les notifications les plus fréquentes concernent les événements allergiques. L'analyse de ces données par les autorités compétentes n'a pas donné lieu à modification du rapport bénéfice/risque et aucun nouveau signal n'a été détecté.

8.2.5 Étude post-AMM WIL-20 dans la maladie de von Willebrand

Cette étude en cours a pour principal objectif d'évaluer la tolérance d'EQWILATE en vie réelle chez des patients atteints de la maladie de VW. Elle a été mise en place à la demande des autorités de santé européennes en 2009 pour la formulation précédente WILATE et intègre EQWILATE depuis 2011. D'après le 1^{er} rapport intermédiaire du 24/10/2014 (gel de la base de données au 18/07/2014) analysé par les autorités de santé européennes :

- 63 patients ont été exposés à au moins une dose d'EQWILATE (2 219 jours d'exposition),
- 5 patients (8%) ont rapporté un total de 16 EI, d'intensité légère à modérée sauf 1 cas sévère de séroconversion à parvovirus B19,
- Aucun cas d'inhibiteurs anti-FVW n'a été rapporté durant la période d'observation pour 45/63 (46%) des patients évalués, l'information n'étant pas documentée dans les autres cas,
- Il n'a pas été rapporté d'EI thrombotique.

08.3 Résumé & discussion

Maladie de von Willebrand

L'évaluation clinique d'EQWILATE dans la maladie de von Willebrand repose sur 5 études prospectives non comparatives, ayant inclus un total de 102 patients âgés de plus de 6 ans.

En prévention des saignements dans un contexte chirurgical, l'efficacité clinique d'EQWILATE repose essentiellement sur 1 étude pivot ayant inclus 28 patients âgés d'au moins 12 ans, pour lesquels l'administration d'un concentré de facteur de VW était jugée nécessaire. La majorité des patients (70%) avait une maladie de type 3, 23% une maladie de type 1 et 7% une maladie de type 2. Les raisons soutenant la nécessité de l'administration d'EQWILATE, en particulier l'éventuelle non réponse au test à la desmopressine pour les patients de type 1 ou 2, ne sont pas précisées dans le rapport d'étude.

Au total 30 interventions ont été réalisées pendant l'étude, majeures pour 70% d'entre elles et toutes programmées. L'efficacité hémostatique globale (objectif principal) a été considérée par l'investigateur comme un succès pour 96,7% des interventions évaluées (n=29/30) et comme un échec pour une intervention.

Chez les enfants de moins de 12 ans, l'efficacité en prophylaxie chirurgicale a été évaluée (critère non prévu au protocole) dans une seconde étude, au cours de 10 chirurgies/interventions mineures. L'efficacité globale a été jugée « excellente » dans 9 (90%) cas et « bonne » dans 1 (10%) cas.

Dans le traitement des saignements et la prophylaxie au long cours, l'efficacité clinique d'EQWILATE est documentée par quatre études, comme un critère de jugement secondaire. Un total de 85

patients non répondeurs à la desmopressine, présentant différents types de la maladie de VW, et âgés de 5 à 77 ans, a été inclus dans ces études.

En traitement à la demande, l'efficacité hémostatique a été évaluée chez 62 patients au cours de 1 269 saignements, essentiellement d'intensité mineure à modérée. Le succès se définissait par une efficacité jugée « excellente » ou « bonne ». Selon l'étude, le traitement par EQWILATE a été considéré comme un succès dans 85% (étude principale, avec 1008 saignements évalués) à 100% des cas.

En prophylaxie des saignements à long terme, l'efficacité d'EQWILATE a été évaluée selon un score global clinique (post-hoc) chez un total de 9 patients, traités sur de courtes durées avec une exposition cumulée comprise entre 25 et 51 jours. L'investigateur a jugé l'efficacité « excellente » pour l'ensemble de ces patients. Les données issues d'une étude ayant inclus 13 patients sous prophylaxie ne sont pas disponibles.

Principaux points de discussion

- Les études déposées ne sont pas comparatives et ne permettent donc pas de comparer EQWILATE aux alternatives thérapeutiques disponibles en termes d'efficacité et de tolérance,
- Les études portent sur des effectifs de taille limitée,
- les données cliniques en prophylaxie à long terme des épisodes hémorragiques sont de faible niveau de preuve, reposant essentiellement sur des analyses post-hoc et de très faibles effectifs.

Hémophilie A

L'évaluation clinique d'EQWILATE dans l'hémophilie A repose sur 5 études prospectives non comparatives, ayant inclus 81 patients hémophiles sévères, non préalablement traités, âgés de 12 à 66 ans. Ces études avaient toutes pour objectif principal l'évaluation de la pharmacocinétique ou de la tolérance.

En traitement à la demande des saignements, l'efficacité hémostatique clinique a été évaluée comme critère secondaire dans 4 études, chez 68 patients traités pour 1689 saignements. Les données reposent essentiellement sur une étude, la seule ayant utilisé une échelle de score global prédéfinie pour l'évaluation de l'efficacité. Au total 857 saignements chez 35 patients ont été traités par EQWILATE dans cette étude, majoritairement des épisodes d'intensité mineure (51%) ou modérée (48%). L'efficacité hémostatique globale a été jugée « excellente » dans 52,7% des cas et bonne dans 41,8% des cas. Elle a été jugée nulle dans le traitement de 4 saignements (0,5%) d'intensité mineure à modérée.

En prévention des saignements dans un contexte chirurgical, l'efficacité d'EQWILATE a été évaluée dans ces 5 études (22 patients, 25 procédures). Un score clinique à 4 items était prévu au protocole et a été utilisé dans 2 études, mais sans définition préalable des différents items. Dans ces études EQWILATE a été administré chez 9 patients au décours de 10 interventions et l'efficacité a été jugée « bonne » pour 3 d'entre elles et « excellente » pour les 7 autres. Un patient a nécessité une transfusion de culots globulaires. Dans les autres études, l'évaluation de l'efficacité reposait sur des critères biologiques et pharmacocinétiques.

L'efficacité clinique en prophylaxie au long cours est peu documentée. Dans une étude, quatre patients ont été traités pendant 6 mois à la dose moyenne de 25,6 UI/kg/jour d'exposition et une fréquence moyenne de 1,8 jour de traitement par semaine. Aucun patient n'a saigné pendant l'essai.

Tolérance

Dans les deux indications, le profil de tolérance d'EQWILATE attendu est celui des autres concentrés de facteurs VIII et/ou de FVW. Les effets indésirables à surveiller sont notamment l'apparition d'inhibiteurs au FVIII et/ou au FVW et la survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une thrombose. Un cas d'apparition d'inhibiteurs anti-FVIII (faible titre), transitoire, a été observé au cours des études menées dans l'hémophilie A chez les patients préalablement traités. Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du FVW au cours des études présentées dans la maladie de VW. Les données issues des études cliniques et celles issues de la pharmacovigilance, provenant de l'utilisation du médicament à l'étranger, ne mettent pas en évidence de signal particulier.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'EQWILATE sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie. En conséquence :

- Dans la maladie de von Willebrand, EQWILATE n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert par les alternatives,
- Dans l'hémophilie A, EQWILATE n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

08.4 Programme d'études

Deux études non interventionnelles dans l'hémophilie A sont en cours ou prévues :

- Etude ITI 01 (ouverte non contrôlée, en cours) : objectif d'évaluer l'efficacité d'EQWILATE à éliminer les inhibiteurs dans l'hémophilie A dans le cadre d'un protocole d'ITI. Rapport final attendu pour 2021.
- Etude WIL 26 (ouverte non contrôlée) : objectif d'évaluer l'efficacité d'EQWILATE à éliminer ou à contrôler les inhibiteurs dans l'hémophilie A modérée à sévère, dans le cadre d'un protocole d'ITI.

A noter qu'une étude pédiatrique chez le jeune enfant de 1 à 6 ans (WIL-14) a été réalisée et publiée. Dans l'attente de données complémentaires de pharmacocinétique, cette étude n'a pas permis l'octroi de l'AMM dans cette tranche d'âge.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Maladie de von Willebrand

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

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

L'administration d'une préparation contenant un concentré de FVW + FVIII permet de normaliser les taux de FVIII:C immédiatement après la première perfusion.

Les recommandations européennes¹⁵ publiées en 2013 indiquent qu'un traitement prophylactique au long cours avec des concentrés associant FVW et FVIII ou un concentré de facteur von Willebrand dépourvu de FVIII peut être envisagé chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie de von Willebrand et présentant des hémorragies récurrentes localisés à des sites critiques (hémorragies gastro-intestinales, hémarthroses, épistaxis récurrents chez les enfants). Toutefois, des études prospectives sont encore nécessaires pour préciser l'intérêt de l'utilisation en prophylaxie au long cours par rapport au traitement à la demande.

¹⁵ Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J on behalf of the European Group on von Willebrand disease (EUWVD). Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013;98: 667-74

Au Royaume-Uni, les recommandations¹⁶ publiées en 2014 mentionnent l'intérêt de mettre en place un traitement prophylactique avec 2 à 3 injections par semaine de facteur von Willebrand chez les enfants atteints de la maladie de von Willebrand de type 3 en cas d'hémorragies affectant des articulations, comme dans la prise en charge de l'hémophilie A. Ces recommandations mentionnent l'intérêt de la mise en place précoce du traitement prophylactique, avant l'âge de 5 ans pour prévenir le développement d'arthropathies.

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

En pratique, lors du diagnostic, un test à la desmopressine est réalisé pour déterminer si le patient est répondeur ou non. En cas de contre-indication ou d'inefficacité de la desmopressine, les médicaments actuellement utilisés sont WILFACTIN, à base de FVW seul (doit être associé à du facteur VIII pour la première injection), et les associations de facteur de von Willebrand et de facteur VIII (VONCENTO et WILSTART). Le choix entre l'administration d'un concentré de FVW seul et un concentré associant facteur von Willebrand et facteur VIII repose sur le contexte clinique et sur le degré d'urgence de la normalisation de l'hémostase

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

Comme le mentionne le RCP des spécialités contenant du facteur von Willebrand associé à du FVIII, un traitement prolongé peut provoquer une augmentation excessive du FVIII:C. Les patients devront bénéficier d'une surveillance étroite des taux plasmatiques de FVIII:C afin d'en éviter l'augmentation excessive, susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques.

Place d'EQWILATE dans la stratégie thérapeutique

EQWILATE, comme VONCENTO et WILSTART, est une association de FVW et FVIII qui représente un traitement de seconde intention en cas de contre-indication ou d'inefficacité de la desmopressine, chez les patients âgés d'au moins 6 ans. A noter que les indications de VONCENTO sont identiques à celle d'EQWILATE tandis que WILSTART est uniquement indiqué pour la phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de placer EQWILATE par rapport aux alternatives médicamenteuses existantes.

Du fait d'un apport plus important de FVIII à chaque injection par rapport à VONCENTO (FVIII/FVW 1:1 pour EQWILATE contre 1:2,4 pour VONCENTO), EQWILATE pourrait avoir un intérêt en prophylaxie essentiellement chez les patients de type 3, mais pourrait également exposer les patients à un risque thrombotique accru en cas d'administrations répétées, en particulier en chirurgie. L'impact potentiel de cet apport plus important en FVIII en comparaison à VONCENTO n'a pas été évalué¹⁷.

En prophylaxie au long cours et en comparaison à WILFACTIN (FVW seul), EQWILATE comme VONCENTO permet avant tout de simplifier la prise en charge des patients à l'initiation du traitement d'un épisode hémorragique ou en préopératoire chez les patients avec un taux spontanément bas de FVIII (type 3 et nombreux type 2), situations dans lesquelles il est nécessaire d'adjoindre du FVIII au WILFACTIN pour la première injection.

09.2 Hémophilie A

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

¹⁶ Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United-Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology* 2014; 167: 453-65.

¹⁷ Paragraphe surligné : modifications rédactionnelles du 08/01/2020.

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

Certains FVIII (selon l'AMM) peuvent être utilisés pour l'induction d'une tolérance immune¹⁸ chez les patients présentant des anticorps inhibiteurs.

L'évaluation de l'efficacité du traitement se fait essentiellement sur la symptomatologie clinique et moins sur le taux de facteur VIII circulant.

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

De nombreux concentrés de FVIII de haute pureté sont actuellement disponibles pour traiter ces patients.

Conformément à leur AMM, les spécialités WILSTART et WILFACTIN associant facteur de von Willebrand et FVIII ne doivent pas être utilisées dans le traitement de l'hémophilie A. La place de VONCENTO dans la prise en charge de l'hémophilie A n'est pas établie.

Place d'EQWILATE dans la stratégie thérapeutique

EQWILATE n'a pas de place dans la prise en charge de l'hémophilie A, compte tenu des nombreux concentrés de haute pureté en FVIII déjà à disposition et du fait que l'intérêt d'associer du facteur de von Willebrand au FVIII n'est pas démontré.

Le laboratoire fait état d'un intérêt d'EQWILATE uniquement en cas d'incertitude diagnostique devant un déficit en FVIII, quand un traitement à visée hémostatique s'avère nécessaire (contexte d'urgence notamment chirurgical et/ou de diagnostic différentiel difficile entre hémophilie A et maladie de von Willebrand). En pratique, cette situation est exceptionnelle et il est alors possible d'administrer du WILFACTIN et un concentré de FVIII (avis d'expert). La commission considère que l'intérêt de disposer d'EQWILATE dans cette situation n'est pas établi.

¹⁸ L'induction d'une tolérance immune (ITI) chez les hémophiles ayant développé des inhibiteurs consiste à administrer des perfusions de facteur VIII à hautes doses jusqu'à disparition des anticorps anti-facteur VIII.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Maladie de von Willebrand

► La maladie de von Willebrand est responsable d'hémorragies qui peuvent être graves et engager le pronostic vital.

► EQWILATE est un traitement de substitution à visée préventive ou curative, indiqué à partir de l'âge de 6 ans.

► Le rapport efficacité/effets indésirables dans l'indication est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques chez les patients requérant l'administration conjointe de FVIII et FVW.

► EQWILATE, association de facteur von Willebrand et de Facteur VIII (rapport FVIII/FVW de 1:1), a une place de seconde intention dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale des patients atteints de la maladie de von Willebrand d'au moins 6 ans, lorsque la desmopressine est contre-indiquée ou inefficace.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- La gravité de la maladie,
- Sa faible prévalence,
- L'absence de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert par les alternatives,
- L'absence d'impact sur l'organisation des soins,

EQWILATE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EQWILATE est important dans cette 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 la Maladie de von Willebrand et aux posologies de l'AMM.

10.1.2 Hémophilie A

► L'hémophilie A est une maladie génétique hémorragique constitutionnelle de transmission récessive liée au chromosome 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.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'EQWILATE est mal établi dans la prise en charge des patients ayant une hémophilie A.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, y compris en cas d'incertitude diagnostique devant un déficit en FVIII.

► EQWILATE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'hémophilie A, y compris en cas d'incertitude diagnostique devant un déficit en FVIII quand un traitement à visée hémostatique s'avère nécessaire.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- La gravité de la maladie,
- Sa faible prévalence,
- L'absence de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert par les alternatives,
- L'absence d'impact sur l'organisation des soins,

EQWILATE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EQWILATE est insuffisant dans la prophylaxie et le traitement des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Maladie de von Willebrand

Prenant en compte :

- les données cliniques issues d'études non comparatives et de faibles effectifs, qui démontrent l'efficacité d'EQWILATE dans la maladie de von Willebrand

- l'absence de donnée comparative versus les alternatives thérapeutiques disponibles en termes d'efficacité ou de tolérance,

la Commission considère qu'EQWILATE n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de la maladie de von Willebrand qui comprend les comparateurs pertinents (cf. 06 Comparateurs cliniquement pertinents).

Hémophilie A

Sans objet

010.3 Population cible

Maladie de von Willebrand

La population cible d'EQWILATE est définie par les patients français atteints d'une maladie de von Willebrand (MVW) âgés d'au moins 6 ans et nécessitant un traitement de substitution par une association de FVIII/FVW lorsqu'un traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué.

Selon les données épidémiologiques issues du Réseau FranceCoag¹⁹, le nombre de patients âgés d'au moins 6 ans atteints de la MVW et suivis dans un centre de Maladie Hémorragique était d'environ 2100 patients en décembre 2017 en France.

Selon la même source²⁰, et d'après une analyse des patients enregistrés dans le registre national entre 2009 et 2011, 53% des patients atteints d'une MVW avaient reçu au moins une fois dans leur vie un traitement substitutif par un concentré de facteur de coagulation. En appliquant ce pourcentage au nombre de patients inclus dans la cohorte de 2017, environ 1 100 patients atteints de la MVW seraient susceptibles de recevoir un traitement substitutif actuellement en France.

En conclusion, la population cible d'EQWILATE dans la maladie de von Willebrand peut être estimée à environ 1 100 patients.

Hémophilie A

Sans objet

¹⁹ Réseau FranceCoag. Maladie de Willebrand. Statistiques nationales au 18/12/2017.

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

²⁰ Réseau FranceCoag : la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire. Le point en 2014.

https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/pdfs/Plaquette_03-2015.pdf

I. Etude pivot WIL- 24

► Définition des échelles ordinales à 4 items pour l'évaluation du critère de jugement principal, per et postopératoires

Evaluation per-opératoire (chirurgien)

Excellente: les pertes sanguines et besoins transfusionnels étaient inférieurs ou égaux à la moyenne de ceux attendus pour le type d'intervention chirurgicale pratiquée chez un sujet présentant une hémostasie normale et du même sexe, âge et taille.

Bonne: les pertes sanguines et besoins transfusionnels étaient supérieurs à la moyenne de ceux attendus pour le type d'intervention chirurgicale pratiquée chez un sujet présentant une hémostasie normale.

Modérée: les pertes sanguines et besoins transfusionnels étaient supérieurs aux valeurs maximales de ceux attendus pour le même type d'intervention chirurgicale pratiquée chez un sujet présentant une hémostasie normale, mais l'hémostasie reste contrôlée.

Nulle: l'hémostasie était incontrôlée nécessitant une modification de la posologie du facteur de coagulation.

Etaient exclus de l'évaluation, les pertes sanguines liées aux complications de la chirurgie :

1. Lésions vasculaires directes (artère ou veine).
2. Lésions vasculaires ne répondent pas aux procédures hémostatiques chirurgicales de routine.
3. Lésions accidentelles de tissu parenchymateux (par exemple, foie, poumon).

Evaluation postopératoire (hématologue)

Excellente: aucun saignement postopératoire ou suintement qui ne soit pas lié aux complications de la chirurgie. Tous les saignements postopératoires (liées aux complications chirurgicales) ont été contrôlés avec EQWILATE comme prévu pour le Type d'intervention chirurgicale considéré.

Bonne: Pas de saignement postopératoire ou de suintement qui ne résulte pas de complications chirurgicales. Le contrôle du saignement dû aux complications de la chirurgie nécessitait une augmentation des doses d'EQWILATE ou des perfusions supplémentaires, non initialement prévues pour le type d'intervention chirurgicale considéré.

Modérée: quelques saignements postopératoires et suintements qui ne sont pas dues à des complications de la chirurgie. Le contrôle du saignement dû aux complications de la chirurgie nécessitait une augmentation des doses d'EQWILATE ou des perfusions supplémentaires, non initialement prévues pour le type d'intervention chirurgicale considéré.

Nulle: saignement et suintements postopératoire importants et non contrôlés. Le contrôle du saignement postopératoire nécessite l'utilisation d'un autre FVW:RCo/FVIII.

► Score clinique global sur l'efficacité hémostatique en chirurgie

Evaluation postopératoire				
Evaluation per opératoire	Excellente	Bonne	Modérée	Nulle
Excellente	succès	succès	succès	Arbitrage primaire
Bonne	succès	succès	Arbitrage primaire	échec
Modérée	succès	Arbitrage primaire	échec	échec
Nulle	Arbitrage primaire	échec	échec	échec

Arbitrage "primaire": les catégories considérées étaient systématiquement réévaluées par un comité indépendant de suivi des données (*Data Monitoring Committee* ou DMC) et l'évaluation du DMC pris en compte dans l'analyse principale. Le Comité devait également réévaluer et statuer sur les évaluations classées "succès" ou "échecs" par les investigateurs ("arbitrage secondaire").

► Règles d'adaptation posologique

EQWILATE était administré en bolus à raison de 2-4 ml/minutes (si toléré par le patient) selon le schéma suivant :

- **Chirurgie majeure** : dose de charge de 40–60 UI/kg de FVW (FVW:RCo) dans les 3 heures avant l'intervention pour atteindre un pic plasmatique de 100% de FVW (FVW:RCo). Dose d'entretien de 20–40 UI/kg de FVW (FVW:RCo) toutes les 12 à 24 heures ou moitié de la dose de charge pour obtenir une valeur minimale de FVW>50% (FVW:RCo) pendant au moins 6 jours. Au moins deux doses d'entretien ont été administrées dans les premières 24 heures.
- **Chirurgie mineure** : dose de charge de 30–60 UI/kg de FVW (FVW:RCo) dans les 3 heures avant le début de l'intervention chirurgicale pour obtenir un pic de FVW de 50% (FVW:RCo). Dose d'entretien de 20-40 UI/kg de FVW (FVW:RCo) toutes les 12-24 heures ou moitié de la dose de charge pour obtenir une valeur minimale de FVW>30% (FVW:RCo) pendant au moins 2 jours.
- **Chirurgie gastro-intestinale** : une augmentation des doses et de la fréquence des administrations étaient autorisés si nécessaire. Le traitement était adapté selon la sévérité des saignements et les antécédents du patient.

II. Règles d'adaptation du traitement dans les études TMAE-104/105/106/109

La dose et la fréquence du traitement étaient définies par le médecin investigateur selon les besoins cliniques du patient. Une ou plusieurs doses d'EQWILATE étaient administrées à chaque patient selon son état clinique, notamment :

- Saignement spontané ou traumatique : 20 à 50 UI /kg 1 fois /jour ou tous les 2 jours ;
- En cas de chirurgie :
 - Majeure : maintenir un taux de FVIII:C > 50 UI/ jusqu'à guérison complète, 1 fois par jour ou tous les 2 jours.
 - Mineure : maintenir un taux de FVIII:C > 30 UI/ jusqu'à guérison complète, 1 fois par jour ou tous les 2 jours.
 - Chirurgie dentaire : FVIII:C > 30 UI/ pendant 6 h, 1 seule injection.