

AVIS DE LA COMMISSION

27 mai 1998

BeneFIX 250 UI, Nonacog alfa, poudre et solvant pour solution injectable  
BeneFIX 500 UI, Nonacog alfa, poudre et solvant pour solution injectable  
BeneFIX 1000 UI, Nonacog alfa, poudre et solvant pour solution injectable  
boîte de 1

**GENETICS INSTITUTE OF EUROPE, B.V.**

facteur IX de coagulation recombinant

Liste I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle

La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé

Date de l'AMM centralisée : 27 août 1997

Caractéristiques de la demande : inscription collectivités

## I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### Principe actif :

BeneFIX est un facteur IX de recombinaison appartenant à la classe des facteurs sanguins de la coagulation, produit par des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) génétiquement modifiées.

### Originalité :

BeneFIX est le premier facteur IX obtenu par recombinaison génétique. Il est constitué de facteur IX exclusivement, en l'absence de contaminants protéiques et notamment d'autres facteurs de coagulation. De ce fait, il n'expose à aucun risque de transmission d'agents infectieux d'origine humaine ou animale.

### Propriétés pharmacodynamiques :

Le facteur IX de coagulation recombinant est une protéine médicamenteuse obtenue à partir d'un ADN recombinant, ayant des caractéristiques structurales et fonctionnelles comparables à celles du facteur IX endogène.

Le facteur IX est activé par le complexe facteur tissulaire/facteur VII dans la voie extrinsèque et par le facteur XIa dans la voie intrinsèque de la coagulation. Le facteur IX activé associé au facteur VIII activé, active le facteur X. Ceci aboutit finalement à la conversion de la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine et le caillot apparaît. L'activité facteur IX est absente ou réduite de façon très importante chez les patients atteints d'hémophilie B chez qui un traitement substitutif peut être nécessaire.

### Pharmacocinétique :

Après injection intraveineuse de doses uniques de 50 UI/kg de BeneFIX, facteur IX de coagulation recombinant, administré chez 36 patients par perfusion de 10 minutes, les activités maximales obtenues étaient comprises entre 20 et 64 UI/dl (moyenne :  $37,9 \pm 11$  UI/dl) et les demi-vies biologiques comprises entre 11 et 36 heures (moyenne :  $19,4 \pm 5,4$  heures). La récupération in vivo était comprise entre 18 et 62 % (moyenne :  $35,1 \pm 10,6$  %). La récupération in vivo obtenue avec BeneFIX était significativement inférieure (de 28 %) à la récupération obtenue avec un facteur IX plasmatique hautement purifié. Une unité internationale de BeneFIX par kg de poids corporel administrée a montré une augmentation du taux de facteur IX circulant moyenne de 0,8 UI/dl (0,4 à 1,3 UI/dl).

### **Indications thérapeutiques :**

BeneFIX, facteur IX de coagulation recombinant est utilisé pour le contrôle et la prévention des épisodes hémorragiques et pour la prophylaxie en routine et en chirurgie chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX), précédemment traités (PTPs).

Le traitement par BeneFIX peut être poursuivi en présence d'un inhibiteur anti-facteur IX (anticorps neutralisant) à un taux inférieur à 5 unités Bethesda, si le patient continue à répondre sur le plan clinique avec une augmentation du facteur IX circulant.

### **Posologie :**

La posologie et la durée du traitement dépendent de la sévérité du déficit en facteur IX, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient, de son âge et de la récupération en facteur IX. Les doses administrées doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient et aux taux de récupération d'activité facteur IX.

L'estimation de la dose nécessaire de BeneFIX, facteur IX de coagulation recombinant repose sur l'observation empirique selon laquelle une unité d'activité facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité circulante de facteur IX de 0,8 UI/dl en moyenne.

La méthode d'estimation de la dose est illustrée par la formule suivante :

Nombre total d'UI de FIX à administrer = Poids corporel (en kg) x Augmentation désirée en FIX (%) x 1,2 UI/kg

Pour s'assurer que le taux de facteur IX désiré est atteint, il est nécessaire d'instaurer une étroite surveillance en dosant l'activité en facteur IX par la méthode appropriée, en particulier pour les interventions chirurgicales.

Les règles suivantes de posologie peuvent être utilisées comme guide dans les épisodes hémorragiques et en chirurgie :

Type d'hémorragie	Activité facteur IX à atteindre (%)	Fréquence des perfusions (h)	Durée du traitement (j)
Mineure Hémarthrose sans complications, hémorragie superficielle musculaire ou des tissus mous	20 à 30	12 à 24	1 à 2
Modérée Hémorragie intramusculaire ou des tissus mous avec dissection, hémorragie des muqueuses, extraction dentaire, Hématurie	25 à 30	12 à 24	Continuer le traitement jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et cicatrisation ; environ 2 à 7 jours
Majeure Pharynx, rétropharynx, Hémorragie rétropéritonéale, SNC, Chirurgie	50 à 100	12 à 24	7 à 10

La quantité de BeneFIX devant être injectée ainsi que la fréquence des perfusions, pourront varier en fonction du patient et de son état clinique.

BeneFIX peut aussi être administré à des doses d'environ 20 à 50 UI/kg à une fréquence régulière (2 à 3 fois par semaine) dans la prophylaxie des épisodes hémorragiques.

Même en l'absence d'inhibiteur anti-facteur IX, chez plusieurs patients les doses ont été augmentées au cours des études cliniques d'efficacité. De ce fait, une surveillance étroite de l'activité plasmatique en facteur IX doit être instaurée afin d'ajuster correctement les doses.

L'apparition d'inhibiteurs anti-facteur IX doit être suivie chez les patients traités par BeneFIX. Si l'activité facteur IX désirée n'est pas atteinte ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée avec une dose calculée selon la formule ci-dessus, des tests biologiques doivent être réalisés afin de déterminer la présence d'un inhibiteur anti-facteur IX.

### Patients avec inhibiteur

Le traitement par le facteur IX peut rester efficace chez les patients qui développent au cours du traitement un inhibiteur anti-facteur IX (anticorps neutralisant) à un taux inférieur à 5 unités Bethesda (U. B.). Les titres d'inhibiteurs et les taux de facteur IX doivent être mesurés afin de s'assurer que le traitement substitutif reste approprié. Chez les patients ayant des titres élevés en inhibiteur, généralement supérieurs à 5 U.B. l'importance des doses nécessaires au maintien d'un taux plasmatique suffisant de facteur IX peut rendre ce traitement difficile à mettre en oeuvre. Si une bonne hémostase ne peut être obtenue avec le facteur IX en présence de titres élevés d'inhibiteur, l'utilisation d'un concentré de complexe prothrombinique (activé) ou d'une préparation de FVII activé doit être envisagée. Ces traitements doivent être pris en charge et surveillés par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hémophilie B.

## II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC

B	:	Sang et organes hématopoïétiques
02	:	Antihémorragiques
B	:	Vitamine K et autres hémostatiques
D	:	Facteurs de la coagulation sanguine
04	:	Facteur IX de coagulation

### Classement dans la nomenclature ACP

B	:	Sang, organes hématopoïétiques
C3	:	Hémorragies
P3	:	Substituts de coagulation
P3-1	:	Médicaments dérivés du sang

### Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Facteurs IX d'origine plasmatique :

- *très hautement purifiés - solvant/détergent (THP - S/D)*

FACTEUR IX de coagulation sanguine humain cryodesséché LFB

- *immunopurifiés*

MONONINE

### III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### **Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives**

L'efficacité de BeneFIX a été montrée dans des études ouvertes chez des patients hémophiles B préalablement traités. L'évolution observée vers une augmentation des doses en cours d'essai chez un nombre important de patients parallèlement à une diminution de la récupération peut être interprétée comme l'indice de l'apparition d'un inhibiteur immunologique non détecté.

Une demande d'information complémentaire a été faite par le CSP.

La Commission émet un sursis à statuer dans l'attente des résultats.