

AVIS DE LA COMMISSION

17 février 1999

**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 (nonacog alfa)

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 modifiée le 11 novembre 1998

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 MARCHE

### Principe actif :

facteur IX de coagulation recombinant

### Originalité :

BeneFIX est le premier facteur IX obtenu par recombinaison génétique. C'est un facteur IX pur (absence de contaminants protéiques et d'autres facteurs de coagulation).

### Propriétés pharmacodynamiques :

BeneFIX contient du facteur IX de coagulation recombinant (nonacog alfa). Le facteur IX recombinant est formé d'une simple chaîne glycoprotéique, de poids moléculaire d'environ 55 000 daltons et appartient à la famille des sérine-protéases des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants. Le facteur IX recombinant est une protéine 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 ce qui aboutit à la formation du caillot. 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 :

L'administration de BeneFIX chez 56 patients atteints d'hémophilie B a montré une récupération *in vivo* comprise entre 12 et 62 % (moyenne  $33,6 \pm 10,2$  %). L'administration d'une Unité Internationale de BeneFIX a montré une augmentation moyenne du taux de facteur IX circulant de 0,7 UI/dl (intervalle : 0,3 à 1,4 UI/dl). La demi-vie biologique est comprise entre 10 et 38 heures (moyenne  $19,4 \pm 5$  heures).

La récupération du facteur IX recombinant s'est avérée être 30 % inférieure à celle du facteur IX humain. Les paramètres pharmacocinétiques du facteur IX recombinant ont également été déterminés après injection intraveineuse unique et répétée chez différentes espèces animales. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus dans les études de comparaison du facteur IX humain sont semblables à ceux obtenus dans les études effectuées chez l'homme. Les différences structurelles entre les molécules de facteur IX recombinant et de facteur IX humain semblent contribuer à la différence de récupération obtenue par rapport au facteur IX humain.

### **Indications thérapeutiques :**

Le facteur IX recombinant est indiqué chez les hémophiles B (déficit congénital en facteur IX), préalablement traités, dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques, en prophylaxie de routine et en chirurgie.

En cas d'apparition d'un inhibiteur anti-facteur IX à un taux inférieur à 5 unités Béthesda (UB), le traitement peut être poursuivi si la réponse clinique persiste avec maintien d'un taux de facteur IX circulant satisfaisant.

### **Posologie :**

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

Pour s'assurer que le taux de facteur IX souhaité est atteint, il est nécessaire de surveiller attentivement le dosage de l'activité plasmatique du facteur IX et les doses à administrer doivent être calculées et ajustées en fonction de cette activité en facteur IX, des paramètres pharmacocinétiques tels que demi-vie et récupération, ainsi que de l'état clinique du patient.

Le calcul de la dose de BeneFIX nécessaire est basé sur le fait qu'une unité d'activité facteur IX par kg de poids corporel augmente le taux circulant de facteur IX de 0,7 UI/dl en moyenne (intervalle compris entre 0,7 UI/dl et 1,4 UI/dl). Les paramètres pharmacocinétiques doivent être évalués régulièrement chez chaque patient en fonction desquels les posologies doivent être ajustées.

La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'UI de FIX nécessaire	=	Poids corporel (en kg)	x	Augmentation souhaitée en facteur IX (%)	x	Inverse de la récupération observée
-------------------------------	---	------------------------	---	--	---	-------------------------------------

Par exemple, pour une récupération moyenne de facteur IX de 0,7 UI/dl, la dose nécessaire est de :

$$\text{Nombre d'UI de FIX nécessaire} = \text{Poids corporel (en kg)} \times \text{Augmentation souhaitée en facteur IX (\%)} \times 1,4 \text{ UI/kg}$$

Le tableau suivant peut servir de guide pour les posologies en cas d'accidents hémorragiques et en chirurgie.

Type d'hémorragie	Activité facteur IX nécessaire (%)	Fréquence des injections (h)	Durée du traitement (j)
<b>Mineure</b> Hémarthroses sans complications, hémorragie superficielle musculaire ou des tissus mous	20 - 30	12 - 24	1 - 2
<b>Modérée</b> Hémorragie intramusculaire ou des tissus mous avec dissection, hémorragies des membranes muqueuses, extractions dentaires ou hématurie	25 - 30	12 - 24	Continuer le traitement jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et l'apparition de la cicatrisation : environ 2 à 7 jours
<b>Majeure</b> Pharynx, rétropharynx, hémorragie rétropéritonéale, SNC	50 - 100	12 - 24	7 - 10

La quantité de BeneFIX à injecter ainsi que la fréquence des injections peuvent varier avec le patient et l'état clinique.

BeneFIX peut aussi être administré à une fréquence régulière (2 à 3 fois par semaine). La dose nécessaire doit être calculée en prenant en compte les résultats de pharmacocinétique et l'état clinique du patient. Le traitement peut commencer avec une dose initiale d'environ 20-50 UI/kg.

Même en l'absence d'inhibiteur anti-facteur IX, les doses ont été augmentées chez plusieurs patients au cours des essais cliniques d'efficacité. Dans ces essais, 57 % des patients ont augmenté leurs doses soit pour une raison de récupération, soit pour obtenir une réponse thérapeutique suffisante, soit pour ces deux raisons. Quelques-uns de ces patients ont utilisé une dose moyenne > 50 UI/kg. De ce fait, une surveillance étroite de l'activité plasmatique en facteur IX et le calcul des paramètres pharmacocinétiques tels que récupération et demi-vie doivent être effectués selon la réponse clinique, afin d'ajuster correctement les doses.

L'apparition d'inhibiteurs anti-facteur IX doit être surveillée chez les patients traités par BeneFIX. Si les taux plasmatiques de facteur IX souhaités ne peuvent être atteints ou si le saignement n'est pas maîtrisé après administration d'une dose calculée selon la formule ci-dessus, il faut réaliser les tests biologiques spécifiques pour détecter la présence d'un inhibiteur.

#### Patients avec inhibiteur

Le facteur IX recombinant peut rester efficace chez les patients qui développent au cours du traitement un inhibiteur anti-facteur IX (anticorps neutralisant) à un titre inférieur à 5 unités Bethesda (U. B.). Les taux de facteur IX et les titres d'inhibiteurs doivent être mesurés afin de s'assurer que le traitement substitutif est approprié. Chez les patients ayant des titres élevés en inhibiteur, généralement supérieurs à 5 U.B., le contrôle des épisodes hémorragiques peut nécessiter des quantités importantes de facteur IX qui peuvent rendre ce traitement difficile à mettre en oeuvre. Si une bonne hémostasie ne peut être obtenue avec le facteur IX recombinant 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.

Le traitement substitutif de l'hémophilie B sans et a fortiori avec inhibiteur du facteur IX doit être pris en charge et surveillé par un spécialiste de l'hémophilie.

## 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, à des doses supérieures de 20 à 30 % en moyenne à celle d'un facteur plasmatique. Les ajustements de posologie notés au cours des essais cliniques sont le résultat d'une forte variabilité inter-individuelle de pharmacocinétique. En effet, il a été montré que la récupération in vivo de BeneFIX a été sensiblement inférieure (de l'ordre de 30 %) à celle du facteur plasmatique. Les paramètres pharmacocinétiques sont stables dans le temps.

L'incidence des inhibiteurs chez les patients préalablement traités est faible.

La thrombogénicité de BeneFIX aux posologies recommandées est faible.

La sécurité virale est bonne.

Les réactions allergiques sont rares mais potentiellement graves.

### Service médical rendu

Le déficit en facteur IX est une affection congénitale. La maladie qui en résulte, l'hémophilie B ou maladie de Christmas, est responsable d'hémorragies qui peuvent être graves et engager le pronostic vital.

BeneFIX a montré son efficacité et sa tolérance.

Il existe des alternatives thérapeutiques d'origine plasmatique.

BeneFIX, facteur IX recombinant représente une alternative thérapeutique dans une pathologie grave. Il est à noter que l'utilisation de BeneFIX est de nature à augmenter le nombre d'unités de facteur IX consommées, puisque les doses moyennes devront être supérieures à celles des produits d'origine plasmatique.

### **Stratégie thérapeutique recommandée**

BeneFIX s'adresse aux hémophiles B préalablement traités. La grande variabilité interindividuelle des taux de récupération impose la détermination préalable de ce paramètre et si possible une étude pharmacocinétique complète afin de déterminer la posologie adaptée à chaque patient.

La population des hémophiles B en France est estimée à environ 600 dont 300 à 350 sont atteints d'une forme sévère de la maladie et reçoivent un facteur IX de substitution.

### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications et posologies de l'AMM.