

**EVALUATION rapport jour 60****OCTANATE****5 ml poudre pour solution injectable 50 UI/ml****10 ml poudre pour solution injectable 50 UI/ml****10 ml poudre pour solution injectable 100 UI/ml**

intraveineux

B02BD02

facteur VIII de coagulation humain

**enregistrement**

Titul.: octapharma benelux

Delegation of Power : -

reg.n°: 1474 IS 16 F 12; 1474 IS 17 F 12

reg. date: 24-04-2006 (valid.: 24-04-2011)

**Procédure:**

BE - compl. - KB 03.07.1969

-

**contract.**

OCTAPHARMA BENELUX, Rue de Stalle 63, 1180 BRUXELLES

---

## 1. Identification de la spécialité

---

### 1.1. nom complet de la spécialité

OCTANATE 50 UI/ml  
OCTANATE 100 UI/ml

### 1.2. principe(s) actif(s) et dosage

facteur VIII de coagulation humain, 50 UI/ml  
facteur VIII de coagulation humain, 100 UI/ml

### 1.3. forme galénique

poudre pour solution injectable

### 1.4. emballage primaire

flacon verre type I

### 1.5. volume total contenu dans le conditionnement destiné à la vente

5 ml poudre pour solution injectable  
10 ml poudre pour solution injectable

### 1.6. autres conditionnements enregistrés et leur statut de remboursement à la date de la présente demande

-

### 1.7. voie d'administration

intraveineux

### 1.8. code ATC

B02BD02

Code ATC existant	Code ATC exclu de la forfaitarisation
-------------------	---------------------------------------

### 1.9. identification du demandeur

OCTAPHARMA BENELUX  
Rue de Stalle 63  
1180 BRUXELLES

delegation of power: -

### 1.10. enregistrement

n° : 1474 IS 16 F 12; 1474 IS 17 F 12

date : 24-04-2006

date limite de validité : 24-04-2011

statut et procédure suivie:

BE - compl. - KB 03.07.1969

-

## 1.11. Notice scientifique:

### Indications :

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

Cette préparation ne contenant pas de facteur von Willebrand en quantité efficace pharmacologiquement, elle n'est donc pas indiquée dans la maladie de von Willebrand.

### Posologie et mode d'administration :

Le traitement devrait être initié sous la surveillance d'un médecin spécialiste de l'hémophilie.

Le dosage et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance du saignement et de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administrées est exprimé en Unités Internationales. (IU), relativement au standard actuel de l'OMS pour les préparations de facteur VIII. L'activité du facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (relativement au plasma humain normal) soit en Unités Internationales (relativement à un standard international pour le facteur VIII dans le plasma).

Une Unité Internationale (IU) d'activité du facteur VIII est équivalente à la quantité du facteur VIII dans un ml de plasma humain normal. Le calcul de la dose requise de facteur VIII est basé sur la notion empirique que 1 IU de facteur VIII par kg de poids corporel élève l'activité du facteur VIII plasmatique de 1,5 %-2 % de la normale. Le dosage requis est déterminé en utilisant la formule suivante :

Unités requises = poids corporel (kg) x élévation du facteur VIII souhaitée (%) (IU/dl) x 0,5

La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être guidées par l'efficacité clinique individuelle du patient.

Dans le cas des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas tomber en dessous du niveau d'activité plasmatique (en % de la normale) lors de la période correspondante. Le tableau suivant peut être utilisé comme guide pour le dosage lors d'épisodes hémorragiques et d'une intervention chirurgicale :

Degré d'hémorragie/ Type de procédure chirurgicale	Niveau de facteur VIII requis (%)	Fréquence des doses (heures) / Durée du traitement (jours)
<b>Hémorragie</b>		
Hémarthrose précoce, saignement musculaire ou oral	20-40	Répéter l'administration toutes les 12 à 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à ce que l'épisode hémorragique soit résolu comme indiqué par la cessation de la douleur ou la cicatrisation obtenue.
Hémarthrose, saignement musculaire et hématomes plus étendus	30-60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus, jusqu'à la disparition du handicap et des douleurs.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60-100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à disparition du risque.
<b>Chirurgie</b>		
Mineure y compris extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.

Majeure	80-100 (pré- et postopératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures, jusqu'à cicatrisation de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires de manière à maintenir le taux de FVIII entre 30% et 60%.
---------	---------------------------------------	--

En cours de traitement, il est conseillé de procéder à une détermination appropriée des taux de facteur VIII comme indication de la dose à administrer et de la fréquence de répétition des perfusions. Dans le cas particulier d'interventions chirurgicales majeures, un monitoring précis du traitement de substitution au moyen de tests de la coagulation (activité du facteur VIII plasmatique) est indispensable. La réponse au traitement par le facteur VIII de coagulation humain, les taux de récupération in vivo et les demi-vies observées peuvent varier selon les individus.

Pour la prévention à long terme des saignements chez les patients atteints d'une hémophilie A sévère, des doses de 20 à 40 IU de facteur VIII par kg de poids corporel doivent être données à des intervalles de 2 à 3 jours. Dans certains cas, spécialement chez des patients plus jeunes, des intervalles plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

L'utilisation d'OCTANATE chez des patients non préalablement traités n'ayant pas été établie par des études cliniques contrôlées, le développement d'anticorps chez ces patients devrait être recherché par des tests appropriés (test Bethesda). L'utilisation d'OCTANATE chez des patients non préalablement traités ne peut être recommandée, par manque de données.

Les patients devraient être monitorés pour le développement d'inhibiteurs du facteur VIII. Si les taux plasmatiques attendus d'activité du facteur VIII ne sont pas obtenus, ou si le saignement n'est pas contrôlé avec une dose appropriée, une analyse devrait être réalisée pour déterminer si un inhibiteur du facteur VIII est présent. Chez les patients ayant des taux d'inhibiteur élevés, le traitement par le facteur VIII peut être inefficace et d'autres options thérapeutiques devraient être considérées. Le traitement de ces patients doit être dirigé par des médecins ayant l'expérience des soins aux patients hémophiles. Voir aussi 4.4, mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi.

#### **Mode d'administration**

Dissoudre la préparation comme décrit sous 6.6. Le produit devrait être administré par voie intraveineuse. Il est recommandé de ne pas administrer plus de 2 - 3 ml par minute.

## 2. Proposition relative au remboursement et justification telle que proposées par la firme

### INSCRIPTION AU REMBOURSEMENT

type spécialité	Classe 2 B		
Conditions de remboursement	Chapitre IV, § 760000 Code M : blanco G, C : blanco Officine publique, *, ** Unité de tarification: blanco Tranche de tarification: blanco		
Remboursement de référence	Pas d'application	Référence : -	
Catégorie et groupe de remboursement	A - 3	I.10.2 Les antihémorragiques appartenant aux groupes suivants: les facteurs antihémophiliques dérivés du sang humain.	
base de remboursement (EURO)	/		
		Firme	ECONOM
à titre d'information	prix public (EURO)	/	
	prix ex usine (EURO)	/	

	base de remboursement (EURO)	prix public (EURO)	prix ex usine (EURO)
OCTANATE 50 UI/ml 5 ml	/		
OCTANATE 50 UI/ml 10 ml	/		
OCTANATE 100 UI/ml 10 ml	/		

#### Paragraaf 760000

De faktor VIII kan slechts worden vergoed indien hij wordt voorgeschreven voor de behandeling van hemofilie A.

Met het oog daarop reikt de adviserend geneesheer aan de rechthebbende een machtiging uit waarvan het model is vastgesteld onder "d" van bijlage III van dit besluit en waarvan de geldigheidsduur tot maximum 12 maanden is beperkt.

De machtiging tot terugbetaling kan worden verlengd met hernieuwbare periodes van 12 maanden op basis van het model "d" behoorlijk ingevuld door de behandelende arts en de rechthebbende bezorgt het terug aan de adviserend geneesheer van zijn verzekeringsinstelling.

#### Paragraphe 760000

Le facteur VIII ne fait l'objet d'un remboursement que s'il est prescrit pour le traitement de l'hémophilie A.

A cet effet, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'autorisation dont le modèle est fixé sous "d" de l'annexe III du présent arrêté et dont la durée de validité est limitée à 12 mois maximum.

L'autorisation de remboursement peut être prolongée pour de nouvelles périodes de 12 mois sur base du modèle "d" dûment complété par le médecin traitant et renvoyé au médecin-conseil de l'organisme assureur.

---

### 3. Evaluation

---

Demande d'inscription d'un deuxième produit de facteur VIII de coagulation d'origine plasmatique destiné aux patients hémophiles de type A. Il existe en Belgique un seul concentré plasmatique de facteur VIII du CAF-DCF, nommé Factane.



Octanate : facteur VIII de coagulation de la firme Octapharma pour l'hémophilie A (dossier-ci).



Pour rappel : Octanine est un facteur IX de coagulation de la firme Octapharma pour l'hémophilie B (remboursé).

#### 3.1 Domaine d'application<sup>1,2</sup>

L'hémophilie A est une affection congénitale et héréditaire (liée au chromosome X) caractérisée par une déficience en facteur VIII de coagulation. Cliniquement, des hémorragies spontanées ont lieu menant à une hémarthrose (articulations) et des hématomes (muscles), ou des saignements faisant suite à des traumatismes même mineurs. Très rarement cette déficience est acquise au cours de la vie. Le degré de la déficience en facteur VIII de coagulation peut être

- léger : le taux plasmatique endogène de facteur VIII > 5 %
- modéré : le taux plasmatique endogène de facteur VIII est compris entre 1 % et 5 %
- sévère : le taux plasmatique endogène de facteur VIII est inférieur à 1 %. Ce dernier groupe nécessite une prophylaxie systématique et fréquente pour empêcher des hémorragies spontanées. L'hémophilie A est une maladie grave qui peut entraîner un handicap invalidant important et peut mettre en jeu le pronostic vital dû aux saignements prolongés.

Sur base des chiffres épidémiologiques étrangers, la prévalence d'hémophilie A est d'approximativement de 900 patients pour la Belgique.

#### 3.2. Mécanisme d'action, place dans le groupe pharmaco-thérapeutique, posologie proposée et mode d'administration<sup>3</sup>

La structure moléculaire du facteur VIII de coagulation montre l'étroite adhésion au facteur de von Willebrand aussi bien in vivo que lors du procédé du fractionnement du facteur VIII à partir du plasma des donneurs<sup>3</sup>.

---

© 2005 Lippincott Williams & Wilkins

Substitution du facteur VIII de coagulation déficitaire.

- Facteurs VIII de coagulation d'origine plasmatisque (cat A-3) dont l'Octanate proposé ici. Du CAF-DCF le Factane est remboursé.
- Facteurs VIII de coagulation d'origine recombinante (cat A-50), à savoir : Advate, Recombinate, Kogenate, Helixate Nexgen et Refacto d'autres firmes pharmaceutiques.

Octanate est un facteur VIII d'origine plasmatisque purifié; son procédé de fabrication comprend deux étapes d'inactivation virale : un traitement par solvant/détergent (le tri(n-butyl)phosphate et le polysorbate 80) et un traitement à la chaleur sèche du produit final. Rappelons que le Factane subit le même procédé de solvant/détergent mais subit ensuite une double nanofiltration de 35 et de 15 nm.

Posologie pp 3 et 4 : le dosage et la durée du traitement de substitution par Octanate dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance du saignement et de l'état clinique du patient. Le traitement de substitution augmente les taux plasmatisques du facteur VIII, permettant ainsi une correction temporaire du déficit en ce facteur et une correction des tendances hémorragiques.

L'Octanate se conserve pendant 2 ans ; en Nouvelle-Zélande 3 ans (source : Octapharma New Zealand) ; après reconstitution l'Octanate s'utilise immédiatement et en une seule fois.

L'Octanate ne contient pas de facteur von Willebrand en quantité suffisante et par conséquent n'est pas indiquée dans la maladie de von Willebrand. Le demandeur mentionne que différentes études cliniques sont en cours pour démontrer l'intérêt éventuel des concentrés plasmatisques de facteur VIII contenant du facteur von Willebrand dans les inductions de tolérance immune. En d'autres termes, la présence du facteur von Willebrand dans le produit serait favorable en termes d'apparition d'anticorps inhibiteurs anti-facteur VIII.

### **3.3. Evaluation de la valeur thérapeutique et de l'intérêt de la spécialité**

#### **3.3.1. Evidence issue des études cliniques**

Cinq études cliniques ont été soumises<sup>4-8</sup>, qui sur une durée de 6 mois, étudient l'efficacité et la tolérance d'Octanate lors d'épisodes hémorragiques et/ou d'interventions chirurgicales chez des patients présentant une hémophilie A modérée ou sévère (< 2 % taux endogène) et préalablement traités par un concentré de facteur VIII. L'utilisation chez des patients non préalablement traités n'a pas été établie dans les essais cliniques soumis. Toutes les études étaient en ouvert<sup>4-8</sup>. Trois essais<sup>4-6</sup> ont inclus en parallèle une étude de bioéquivalence versus un autre concentré de facteur VIII d'origine plasmatisque. Ces comparateurs étaient l'Hémofil M de Baxter (non disponible en Belgique), l'Haemoctin SDH de Biotest Pharma (non disponible

en Belgique) et l'Octanate lui-même mais fabriqué sur un autre site que le site de Vienne, à savoir à Lingolsheim en France moyennant le même procédé que le procédé autrichien. Pour rappel Octanate est fabriqué par la firme Octapharma dans 3 villes : Vienne (Autriche), Ingolsheim (France) et Stockholm (Suède).

### 3.3.1.1. Efficacité

#### Etudes de bio-équivalence

Les études pharmacocinétiques<sup>4-6</sup> ont comparé l'Octanate à d'autres facteurs VIII d'origine plasmatique, avec une répétition des données pharmacocinétique après 6 mois de traitement d'Octanate uniquement pour l'Octanate. Aussi bien pour Octanate que pour le facteur VIII plasmatique comparateur, une dose de 40 UI/kg poids corporel IV a été administrée en bolus. UI = unité internationale de coagulation in vitro.

- AUC Aire sous la courbe : pas de différence significative entre l'Octanate et d'autres facteurs VIII d'origine plasmatique, à savoir HémoFil M, Haemoctin SDH et l'Octanate fabriqué à un autre endroit.
- Cmax Concentration maximale : pas de différence significative.
- T1 / 2 Taux d'élimination : pas de différence significative.
- Taux de récupération, exprimé en %/UI/kg, c'est-à-dire l'augmentation du taux plasmatique de facteur VIII en pourcentage (100 % = taux « normal » de facteur VIII) par UI de concentré injecté par kg de poids corporel. Dans les rapports cliniques d'Octapharma, les auteurs parlent en anglais de « incremental recovery », un terme également fréquemment utilisé.

#### ■ Taux de récupération plasmatique de facteur VIII (%/UI/kg)

N=10 cross-over<sup>4</sup>

Octanate moyenne±écart de type géométrique [minimum - maximum]	Hemofil M moyenne±écart de type géométrique [minimum - maximum]
2,4 ± 1,2 [1,8 – 3,1]	2,5 ± 1,2 [1,8 – 3,2] NS versus Octanate

N=10 après 6 mois de traitement par Octanate

Octanate moyenne±écart de type géométrique [minimum - maximum]	
2,3 ± 1,3 [1,3 – 3,0] NS versus début	

#### ■ Taux de récupération plasmatique de facteur VIII (%/UI/kg)

N=14 cross-over<sup>5</sup>

Octanate moyenne±écart de type géométrique [minimum - maximum]	Haemoctin SDH moyenne±écart de type géométrique [minimum - maximum]
2,4 ± 1,1 [2,1 – 2,8]	2,3 ± 1,1 [1,9 – 2,9] NS versus Octanate

N=14 après 6 mois de traitement par Octanate

Octanate moyenne±écart de type géométrique [minimum - maximum]	
2,3 ± 1,3 [1,2 – 3,2] NS versus début	

■ Taux de récupération plasmatique de facteur VIII (%/UI/kg)

N=12 cross-over<sup>6</sup>

Octanate français moyenne±écart de type géométrique [minimum - maximum]	Octanate autrichien moyenne±écart de type géométrique [minimum - maximum]
2,2 ± 1,1 [1,8 – 2,6]	2,3 ± 1,1 [2,0 – 2,8] NS versus Octanate français

N=14 après 6 mois de traitement par Octanate français

Octanate français moyenne±écart de type géométrique [minimum - maximum]	
1,9 ± 1,2 [1,5 – 2,3] p<0,01 versus début, donc diminution au cours du temps mais ce taux reste plus élevé par rapport aux résultats après 3 mois de traitement : 1,8 ± 1,1 [1,5 – 2,3]	

■ Finalement, le taux de récupération plasmatique de facteur VIII (%/UI/kg) au cours de 6 mois de traitement sans comparaison à un autre produit<sup>7</sup>.

N=18 7

Octanate moyenne±écart de type géométrique [minimum - maximum] MOIS 0	MOIS 3	MOIS 6
2,0 ± 1,2 [1,6 – 3,2]	2,1 ± 1,1 [1,5 – 2,7]	1,9 ± 1,1 [1,6 – 2,3] p<0,01 versus début du traitement

© Octapharma

---

De toutes les études pharmacocinétiques<sup>4-6</sup> il ressort que l'Octanate est bio-équivalent à d'autres concentrés de facteur VIII d'origine plasmatique. Les résultats sont dans la fourchette obtenue dans une population sévèrement atteinte d'hémophilie A, à savoir 1,5 à 2 %/UI/kg. Pour une diminution statistiquement significative de l'Octanate au cours de 6 mois de traitement<sup>7</sup>, les résultats restent dans la fourchette attendue de 1,5 – 2 %/UI/kg.

#### Prévention et traitement des saignements, y compris lors des interventions chirurgicales

Comme mentionné dans la description des résultats pharmacocinétiques, il s'agissait des patients hémophiles A d'une atteinte modérée ou grave, avec critères d'inclusion un taux plasmatique endogène de facteur VIII de coagulation de < 2 % du taux normal<sup>4-8</sup>. Tous les patients inclus étaient préalablement traités par des concentrés de facteur VIII que ce soit d'origine plasmatique ou recombinante. Les principaux critères d'exclusion étaient la présence d'un inhibiteur contre le facteur VIII, une infection (p.ex. hépatite C) et une atteinte hépatique ou rénale.

Octanate a été le seul concentré plasmatique de facteur VIII administré dans les études cliniques<sup>4-8</sup>, soit en dose unique, soit en perfusion continue p.ex. lors d'une intervention chirurgicale. Il n'y avait donc pas de concentré de facteur VIII pour comparer le nombre de saignements, le nombre de poches de globules rouges administrés ni de quantités de facteur VIII administrées pour réaliser l'efficacité antihémorragique. Les résultats des études cliniques sont par conséquent descriptifs pour l'Octanate dans les cohortes suivantes :

■ étude israélienne<sup>4</sup> n=10 patients 1997-1998

Consommation d'Octanate exprimée en UI/jour d'exposition/kg poids corporel :  
(moyenne ± écart type ; minimum-maximum) 26 ± 6 ;15-35

Pour traiter et prévenir des accidents hémorragiques, les auteurs de l'étude ont estimé l'efficacité du traitement par Octanate excellente dans 45 % des cas, bonne dans 43 % des cas, modérée dans 10 % des cas et nulle dans 2 % des cas.

■ étude polonaise<sup>5</sup> n=22 patients 1997-1998

Consommation d'Octanate exprimée en UI/jour d'exposition/kg poids corporel :  
(moyenne ± écart type ; minimum-maximum) 24 ± 6 ;14-40

Pour traiter et prévenir des accidents hémorragiques, les auteurs de l'étude ont estimé l'efficacité du traitement par Octanate excellente dans 90 % des cas, bonne dans 9 % des cas et modérée dans 1 % des cas. La description sur les patients hémophiles A subissant une opération contient aussi bien les patients de cette étude que l'étude précédente: 12 interventions chirurgicales ont été effectuées dont 6 accompagnées d'hémorragies. Chez 5 patients, Octanate a été administré en perfusion continue pendant 4 à 19 jours.

■ étude bulgare<sup>6</sup> n=12 patients 1999-2000

Consommation d'Octanate exprimée en UI/jour d'exposition/kg poids corporel :  
(moyenne ± écart type ; minimum-maximum) 28 ± 5 ;17-40

Les patients hémophiles A inclus dans l'étude n'ont pas subi d'interventions chirurgicales. Seules les données se rapportant à l'efficacité d'Octanate dans le traitement et la prévention des accidents hémorragiques sont reprises ci-après. Au cours de cette étude, les patients ont été exposés au facteur VIII pendant 533 jours : 234 jours pour traiter les saignements, 252 jours pour prophylaxie et 47 jours dans le cadre de l'étude pharmacocinétique. Les accidents hémorragiques ont été jugés mineurs dans 41 % des cas, modérés dans 42 % des cas et sévères dans 17 % des cas. L'efficacité du traitement par Octanate a été jugée bonne à excellente dans 91 % des cas, modérée dans 9 % des cas et nulle pour un patient présentant une hémorragie sévère.

---

■ étude polonaise<sup>7</sup> n=18 patients 2000-2000

Consommation d'Octanate exprimée en UI/jour d'exposition/kg poids corporel :  
(moyenne ± écart type ; minimum-maximum) 18 ± 5 ;12-27

Les patients hémophiles A inclus dans l'étude n'ont pas subi d'interventions chirurgicales. Seules les données se rapportant à l'efficacité d'Octanate dans le traitement et la prévention des accidents hémorragiques sont reprises ci-après. Au cours de cette étude, les patients ont été exposés au facteur VIII pendant 840 jours : 650 jours pour traiter les saignements, 136 jours pour prophylaxie et 54 jours dans le cadre de l'étude pharmacocinétique. Les accidents hémorragiques ont été jugés mineurs dans 87 % des cas et modérés dans 13 % des cas. L'efficacité du traitement par Octanate a été jugée bonne à excellente dans 85 % des cas, modérée dans 12 % des cas et nulle pour un patient présentant une hémorragie sévère

■ étude polonaise<sup>8</sup> n=18 enfants 2000-2006

Consommation d'Octanate exprimée en UI/jour d'exposition/kg poids corporel :  
(moyenne ± écart type ; minimum-maximum) 18 ± 5 ;12-27

En dehors de la chirurgie, 701 saignements ont été rapportés en cours d'étude dont 85 % mineurs, 13 % modérés et 1 % sévère. L'efficacité du traitement par Octanate a été jugé très bonne dans tous les cas. Une seule intervention chirurgicale a eu lieu chez 1/18 enfants : pendant 7 jours il a été traité par Octanate en ne recevant que 250 ml de concentré globulaire et 50 ml de plasma frais congelé.

Remarque : Le dossier de demande contient également des chiffres de consommation d'Octanate utilisés pour le traitement aux moments d'un accident hémorragique et le traitement prophylactique ainsi que des chiffres de consommation d'Octanate divisés pour des traitements périopératoires et des traitements non liés à une intervention chirurgicale.

En comparant indirectement avec la consommation d'un concentré de facteur VIII d'origine recombinante (Kogenate), la fourchette de facteur VIII administré était de 11 à 149 IU/kg/jour, ce qui est semblable aux données d'Octanate rapportées dans le dossier-ci. Les études d'Octanate ne comprenaient pas seulement des hémophiles A *adultes* mais également des *enfants* très jeunes de moins de 6 ans. Tous les essais cliniques d'Octanate mettent en évidence l'efficacité hémostatique d'Octane lors d'épisodes hémorragiques (n=1.046 au total) et lors d'interventions chirurgicales (n=19 au total)<sup>4-8</sup>.

Dans les essais cliniques<sup>4-8</sup>, l'apparition d'anticorps neutralisant le facteur VIII était inexistante ou faible chez 1 seul patient adulte. Le RCP d'Octanate avertit tout de même que le risque de développer de tels anticorps inhibiteurs est corrélé à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant maximum dans les 20 premiers jours d'exposition. Dans de rares cas, les inhibiteurs peuvent se développer après les 100 premiers jours d'exposition. Chez les patients traités par du facteur VIII de coagulation, la survenue d'inhibiteurs doit faire l'objet d'un suivi clinique et biologique approprié.

### 3.3.1.2. Effets indésirables

Aucune séroconversion virale n'a été mise en évidence dans les essais cliniques<sup>4-8</sup>, démontrant l'effet de mesures rigoureuses de sélection des donneurs et de fabrication.

De rares effets indésirables de type allergique ont été rapportés dans les essais cliniques, tels que l'œdème de Quincke, sensation de brûlure au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire, réactions urticariennes et respiration asthmatiforme.

---

### 3.3.1.3. Applicabilité

Octanate peut être administré aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Des facteurs VIII de coagulation recombinants comme le Kogenate de Bayer sont aussi enregistrés pour des enfants.

### 3.3.1.4. Confort d'utilisation

Octanate est présenté sous forme de poudre et solvant pour solution injectable comme les autres facteurs VIII recombinants et plasmatique (Factane).

Par rapport au Factane, qui n'existe qu'en 1.000 IU, Octanate est présenté par 250, 500 et 1.000 IU, ce qui est plus pratique pour traiter des enfants. Des facteurs VIII recombinants existent dans les mêmes petits conditionnements.

### 3.3.1.5. Degré de preuve des études cliniques

Niveau I : comparaison pharmacocinétiques avec d'autres facteurs VIII plasmatiques (non disponibles en Belgique)<sup>4-6</sup>.

Niveau III : Cinq études de cohorte de patients hémophiles A suivis pour 6 mois<sup>4-8</sup>.

## 3.3.2. Evidence issue de la pratique quotidienne

Utilité (efficacité pratique), effets indésirables, applicabilité, confort d'utilisation

Le dernier PSUR du 2006 conclut qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été rapporté par rapport aux effets indésirables décrits dans le RCP. Les données de pharmacovigilance d'Octanate remontent à l'année 1998, le début de la commercialisation d'Octanate. Trois rapports de pharmacovigilance potentiellement liés au traitement par Octanate ont ainsi été rapportés d'août 1998 à février 2005 (symptômes mimant un accident vasculaire cérébral, fièvre et réaction allergique).

La Commission de la Transparence française<sup>9</sup> a considéré que le service médical rendu d'Octanate est important car il s'agit d'un traitement de première intention dont le rapport efficacité/effets indésirables est important. Comme il existe des alternatives, l'Octanate n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu. Les données cliniques soumises étaient insuffisantes pour recommander l'utilisation d'Octanate chez les patients naïfs au traitement de facteur VIII. Les patients doivent être suivis en pratique pour le développement d'inhibiteurs anti-facteur VIII.

### 3.4. Incidence budgétaire

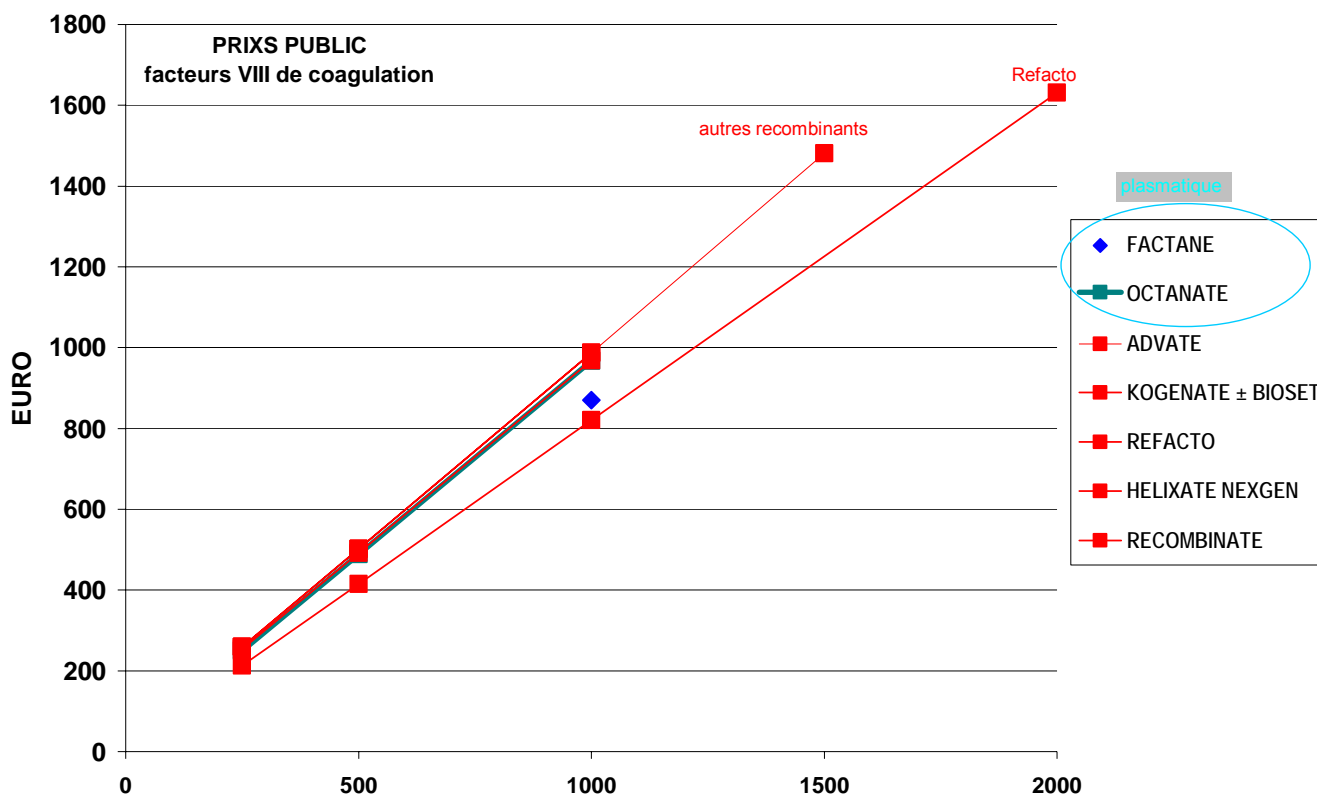
Facteurs VIII de coagulation d'origine plasmatique :

EURO	PP	Prix ex-usine
Factane 1.000 IU – 10 ml	870	<u>872,60</u>
Octanate 1.000 IU – 10 ml (demandé ici)	966,76	<u>872,26</u>
Octanate 500 IU – 10 ml (demandé ici)	488,98	436,30
Octanate 250 IU – 5 ml (demandé ici)	249,60	218,15

Facteurs VIII de coagulation d'origine plasmatique (Factane, Octanate) ou d'origine recombinante (Refacto et autres).

PRIX PUBLIQUE (EURO)	ml	250	500	1000	1500	2000
facteur VIII plasmatique <i>proposé</i>	<b>FACTANE</b>			870,00		
	<b>OCTANATE</b>	249,60	488,98	966,76		
facteur VIII recombinant	<b>ADVATE</b>	258,73	501,71	987,62	1.481,47	
	<b>HELIXATE</b>					
	<b>NEXGEN</b>	253,73	491,89	968,07		
	<b>KOGENATE ±</b>					
	<b>BIOSET</b>	258,72	501,73	987,63		
	<b>RECOMBINATE</b>	258,72	501,73	987,63		
	<b>REFACTO</b>	212,39	415,11	820,55		1.631,50

Un graphique de ce tableau est le suivant :



Le prix ex-usine par IU demandé pour Octanate est identique au prix ex-usine de Factane aujourd'hui. Le prix public proposé d'Octanate est plus élevé par rapport au Factane dû au fait notamment de l'absence de TVA sur le prix de Factane (AM 19.10.2002) et d'autres produits du CAF-DCF.

Par rapport aux facteurs VIII recombinants, le prix public proposé reste inférieur à celui d'Advate 1.000 UI, Recombinate 1.000 UI, Kogenate ± Bioset 1.000 UI, Helixate Nexgen 1.000 UI mais plus cher que le Refacto à 1.000 UI.

Par conséquent, un status quo budgétaire est envisageable.

---

#### 4. Conclusion générale

Pour l'hémophilie A, le traitement du déficit de facteur VIII de coagulation peut être curatif (traitements des hémorragies) ou préventif/prophylactique. A côté du concentré de facteur VIII d'origine plasmatisque Factane, produit du CAF-DCF, la firme Octapharma présente son concentré de facteur VIII d'origine plasmatisque : Octanate.

##### - Valeur thérapeutique (déterminée sur base des points 3.3.1 et 3.3.2)

###### **Efficacité/Utilité**

Par comparaison indirecte à d'autres facteurs VIII de coagulation d'origine plasmatisque ou recombinante, le contrôle et la prévention des hémorragies par Octanate est semblable. L'efficacité chez des patients hémophiles A naïfs (=ceux qui n'ont jamais été traités) n'a pas été étudiée. Un taux de récupérations plasmatiques de facteur VIII s'est avéré diminué après 6 mois mais reste tout de même dans la fourchette des taux de récupérations plasmatiques attendues.

###### **Effets indésirables – Applicabilité – Confort d'utilisation**

Semblable par comparaison indirecte à d'autres facteurs VIII de coagulation d'origine plasmatisque ou recombinante.

##### - Budget

Un status quo budgétaire est envisageable vu le prix ex-usine identique à celui de Factane (CAF-DCF) et inférieur à celui des 4 des 5 facteurs VIII recombinants.

---

## 5. Références étayant l'évaluation

1. \* Bolton Maggs PH et al. Haemophilias A and B. The Lancet 2003 ;361 :1801-1809.
2. \* United Kingdom Haemophilia Centers Doctors' Organisation. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. Haemophilia 2003;9:1-23.
3. Ettingshausen CE et al. Role of von Willebrand factor in immune tolerance induction. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2005;16 (Suppl 1): 27-31.
4. Martinowitz U et al. Study report AVI-401 : Pharmacokinetic properties, safety and efficacy of Octanate in previously treated patients with severe haemophilia A. Octapharma Data on file 1999.
5. Rokicka-Milewska R et al. Study report AVI-402. Efficacy and safety of Octanate in previously treated patients with severe haemophilia A. Octapharma Data on file 1999.
6. Lissitchkov T et al. Study report AVI-406. Pharmacokinetic properties of Octanate, manufactured at two production sites in previously treated patients with severe haemophilia A. Octapharma Data on file 2001.
7. Lopaciuk S et al. Study report AVI-407. Immunogenicity and recovery properties of Octanate-France in previously treated patients with severe haemophilia A. Octapharma Data on file 2001.
8. Rokicka-Milewska R et al. Study report AVI-408. Efficacy and safety in children with severe haemophilia A treated with Octanate. Octapharma Data on file 2004.
9. \* Commission de la Transparence: OCTANATE. Haute Autorité de Santé, Paris le 4.7.2007.
10. \* Scharrer I et al. Experience with Kogenate in surgical procedures. Haemophilia 2002; 8 (Suppl 2):15-18.

**\* Références portant un astérisque ne viennent pas de la firme demandeur**