

MEDICAMENT DERIVE DU SANG

INDICATIONS AMM

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

AMM procédure reconnaissance mutuelle

■ 23/11/2017

HAS/Avis CT

■ [11/07/2018](#)

Agrément collectivités

■ [11/12/2018](#)

Liste en sus

■ [11/12/2018](#) (+ rectificatif [04/01/2019](#))

SMR important /ASMR V inexistante dans la prise en charge actuelle de la maladie de von Willebrand

Intérêt de santé publique : Non

Place dans la stratégie thérapeutique : traitement de substitution de 2^{ème} intention, lorsque la desmopressine est contre-indiquée ou inefficace.

Pertinence scientifique :

► **HAS/Protocole National de Diagnostic et de Soins relatif à la maladie de Willebrand et argumentaire** (09/2018). Dans ce PNDS, un point particulier concerne notamment la MW de type 3 avec allo-anticorps anti-vWF : « Les thérapeutiques utilisées chez le patient MW type 3 qui a développé un allo anticorps anti VWF sont actuellement considérées par l'ANSM et la HAS comme des situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Les indications sont à discuter au cas par cas en recueillant dans la mesure du possible l'avis du centre de référence. Ces avis seront colligés dans le dossier médical du patient ».

► **EMA/765710/2017 (Novembre 2017) : Revue relative aux FVIII autorisés**, dans le cadre de l'article 31 (saisine déclenchée par l'UE en lien avec les données de qualité, sécurité ou efficacité d'un médicament ou d'une classe de médicaments) → principale conclusion : pas de preuve claire et cohérente de la différence de risque de développement d'inhibiteurs entre les classes (cf également [Assessment report EMA/763977/2017 PRAC](#)).

► **WIL-24** : Etude pivot de phase III prospective, multicentrique internationale, ouverte non contrôlée, en prophylaxie chirurgicale, chez des patients (n=28) à partir de 6 ans atteints de la maladie de von Willebrand afin d'évaluer l'efficacité hémostatique globale. Le taux de succès global au moment de l'analyse intermédiaire sur 30 interventions chirurgicales a été de 96,7% (IC 98,75%[0.78 ;1.00]). Le taux de succès a été de 100% chez les patients atteints de VW de type 3 ou de type 2 et de 86% chez les patients atteints du type 1 (n=1/7 échec). Eqwilate® a été jugé inefficace chez les patient de type 1 ayant subi une intervention majeure. Deux patients ont nécessité une transfusion (plaquette ou sang total).

► **TMAE-104 ; TMAE-105 ; TMAE-106 ; TMAE-109** : 4 études évaluant la pharmacocinétique ont été 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.

- **TMAE-104** (1008 épisodes spontanés chez 29 des 41 patients inclus) : l'efficacité a été jugée « excellente ou bonne » dans 84,9% des cas, modérée dans 10% et nulle dans 5.2% pour le traitement des épisodes spontanés. Pour la prophylaxie à long terme (13 patients ont été traités principalement en prophylaxie parmi les 41 inclus), tous les patients ont saignés pendant la phase de traitement, avec 0.2 à 6.3 saignements/mois. Le score d'efficacité clinique globale n'a pas été évalué.

- **TMAE-105** (85 saignements spontanés chez les 12 patients inclus) : l'efficacité évaluée par le patient après chaque administration (n=157) a été jugée d'excellente ou bonne dans 98% des cas. Une étude post-hoc sur la prophylaxie à long terme (n=4 patients) sur une exposition cumulée de 20 jours a permis de juger l'efficacité d'excellente.
- **TMAE-106** (59 épisodes de saignements chez 5 patients inclus : type 2 (n=3) et type 3 (n=2)) : l'efficacité a été jugée excellente ou bonne dans 100% des cas. Les données de l'étude post-hoc sur la prophylaxie à long terme (2 patients) ne sont pas disponibles.
- **TMAE-109** (117 saignements spontanés chez 16 patients inclus) : l'efficacité hémostatique globale a été jugée excellente chez 94% des patients. Une étude post-hoc sur la prophylaxie à long terme avec des périodes de traitements comprises entre 1 et 11 jours d'exposition cumulée chez 5 patients (n=4 de type 3 et n=1 de type 2A) a jugé l'efficacité excellente pour l'ensemble de ces patients.

• **Hémophilie A** (déficit congénital en facteur VIII) : **Prophylaxie et traitement** des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

AMM procédure reconnaissance mutuelle	■ 23/11/2017
HAS/Avis CT	■ 11/07/2018
Agrément collectivités	■ Non
Liste en sus	■ Non
SMR insuffisant	

Pertinence scientifique : 5 études non contrôlées (non publiées) ayant inclus des patients préalablement traités (≥ 100 ou 150 jours cumulés d'exposition à l'antigène [JCPA]), hémophiles A sévères (FWIII <1%), âgés > 12 ans et ayant pour objectif principal l'évaluation de pharmacocinétiques et/ou d'immunogénicité et l'efficacité clinique comme critère secondaire.

► **Etudes TMAE 101** : Etude de phase 2, non comparative. Résultats peu pertinent dans le traitement à la demande des saignements (pas de définition de l'échelle du score utilisé). L'efficacité d'Eqwilate® dans prophylaxie des saignements peropératoires a été jugée « bonne » dans les 3 interventions dans lesquelles elle a été évaluée. A noter que cette appréciation ne répond à aucune définition préétablie dans le protocole.

► **Etudes TMAE 102** : Etude de phase 2, non comparative. Résultats peu pertinent dans le traitement à la demande des saignements (pas de définition de l'échelle du score utilisé). L'efficacité d'Eqwilate® dans prophylaxie des saignements peropératoires a été jugée « excellente » dans les 7 interventions (n=6 patients) dans lesquelles elle a été évaluée. A noter que cette appréciation ne répond à aucune définition préétablie dans le protocole.

► **Etude TMAE-108** : Etude de phase 2, non comparative. Résultats peu pertinent dans le traitement à la demande des saignements (pas de définition de l'échelle du score utilisé). Pas de données sur la prophylaxie des saignements peropératoires. L'efficacité d'Eqwilate® dans la prophylaxie au long cours a été évaluée chez 20 patients pendant une période d'au moins 12 jours d'exposition (n=16) et 4 de ces patients n'ont pas saigné durant la période.

► **Etude TMAE-110** (857 saignements chez 35 patients inclus) : Etude de phase III non comparative. L'efficacité a été jugée bonne ou excellente pour le traitement de 94.5% des épisodes. Pas de données sur la prophylaxie des saignements peropératoires et la prophylaxie au long cours.

► **Etude ATE-111** (11 chirurgies majeures chez 10 patients ont été évaluées) : Etude de phase III non comparative. Aucun patient n'a saigné en postopératoire mais deux patients ont eu besoin d'être transfusés. Aucun score clinique prédéfini n'a été utilisé pour évaluer l'efficacité hémostatique d'Eqwilate®; évaluation de l'hémostase par des paramètres biologiques et pharmacocinétiques.



JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
**Facteur von Willebrand + Facteur
VIII de coagulation humain**
Nom commercial :
EQWILATE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 1

Création : Mars 2020
Révision :

Références

[Srivastava A, Serban M, Werner S, Schwartz BA, Kessler CM, Wonders study Investigators. Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate \(wilate® \) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. doi: 10.1111/hae.13106. Epub 2016 Dec 27.10.](#)