

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
Facteur IX recombinant

Nom commercial :
**ALPROLIX[®], BENEFIX[®],
IDELVION[®], RIXUBIS[®]**

MEDICAMENT DERIVE DU SANG

OMEDIT IDF 2021

Version : 6

Création : Mars 2017
Révision : Avril 2021

Indications AMM

- **Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques** chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

AMM européenne	■ Benefix[®] : 27/08/1997, 30/07/2007 (nouvelles formulations ; nouveau dosage 2000UI) ■ Rixubis[®] : 19/12/2014 ■ Idelvion[®] : 11/05/2016, 19/08/2020 (complément de gamme : 3500UI) ■ Alprolix[®] : 12/05/2016
Avis HAS/CT	■ Benefix[®] : 17/02/1999, 05/12/2007 (nouvelles formulations; nouveau dosage 2000UI) ; 17/05/2017 (nouveau dosage 1500UI) ■ Rixubis[®] 16/09/2015 ■ Alprolix[®] 05/10/2016 ■ Idelvion[®] 05/10/2016, 18/11/2020 (complément gamme 3500UI)
Agrément aux collectivités	■ Benefix[®] 01/04/1999, 20/02/2008 (nouvelles formulations; nouveau dosage 2000UI), 14/06/2017 (nouveau dosage 1500 UI) ■ Rixubis[®] JO 17/03/2016 ■ Alprolix[®] JO 16/02/2018 ■ Idelvion[®] JO 20/01/2021
Liste en sus	■ Benefix[®] JO 10/05/2005, JO 20/02/2008 (nouvelles formulations ; nouveau dosage 2000UI) ; nouveau dosage 1500UI NON inscrit (non commercialisé) ■ Rixubis[®] JO 17/03/2016 ■ Alprolix[®] JO 16/02/2018 ■ Idelvion[®] JO 20/01/2021 (dosages : 250UI, 500UI, 1 000UI, 2 000UI / dosage : 3 500UI)

SMR important,

Alprolix[®] et Idelvion[®] : compte-tenu de l'efficacité chez des patients pré-traités et du profil pharmacocinétique permettant d'alléger les schémas d'administration en prophylaxie (avis d'expert)

ASMR IV (mineure par rapport aux autres facteurs IX disponibles (plasmatiques et recombinants)),

Benefix[®], Rixubis[®] et Idelvion[®] (= complément de gamme) : ASMR V

Place dans la stratégie thérapeutique : Alprolix[®], Benefix[®], Idelvion[®] et Rixubis[®] sont des concentrés de facteur IX de 1^{ère} intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie B.

Pertinence scientifique :

- **Efficacité et tolérance de ALPROLIX[®]**

► **Etude B-LONG de phase III**, ouverte, multicentrique (50 centres dans 17 pays), non contrôlée destinée à évaluer l'efficacité, la tolérance et le profil pharmacocinétique d'Alprolix[®] dans le traitement des épisodes hémorragiques à la demande (groupe 3 : n=27), en prophylaxie long terme individualisée (groupe 3 : n=29), en prophylaxie long terme hebdomadaire (groupe 1 : n=63) et en prophylaxie

chirurgicale (groupe 4 : n=12) chez les patients atteints d'hémophilie B modérément sévères à sévères âgés ≥ 12 ans et préalablement traités par un concentré de FIX.

Le taux de saignement annualisé a significativement diminué dans les traitements prophylactiques (gp 1 : $\downarrow 83\%$ et gp 2 : $\downarrow 87\%$), par rapport au traitement des épisodes hémorragiques à la demande (gp 3).

(Powell JS. *Et al*, 2013).

► **Etude Kids-B-LONG de phase III**, ouverte, multicentrique (16 centres dans 6 pays) et non comparative, destinée à évaluer la tolérance, l'efficacité et le profil pharmacocinétique d'Alprolix[®] dans le traitement prophylactique à long terme (n=30) chez les patients hémophiles B sévères (activité F-IX $< 1\%$) ou modérément sévères (activité F-IX $\leq 2\%$) âgés < 12 ans et préalablement traités par un concentré de F-IX. Sur les 30 mois de suivi, aucun patient n'a développé d'inhibiteur du rFIXFc (anticorps neutralisant). Les événements indésirables les plus fréquents étaient ceux retrouvés habituellement dans la population pédiatrique atteinte d'hémophilie B: rhinopharyngite (23,3%) et chute (20%); ces EI n'étaient pas liés au traitement. Aucun cas d'anaphylaxie ou de réactions sévères d'hypersensibilités au rFIXFc n'a été rapporté, ni d'événements thrombotiques vasculaires, ni de décès. (Fischer K. *et al*, 2017).

► **Etude 998HB303 de phase III**, ouverte, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance d'Alprolix[®] chez 33 patients âgés < 12 ans présentant une hémophilie B sévère non préalablement traitée (PUP, *previously untreated patients*). L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité d'Alprolix[®] dans la prévention et le traitement des épisodes de saignement dans la population PUP, et d'évaluer les doses nécessaires au traitement d'un épisode hémorragique. Les intervalles d'administration et la consommation de facteur sont restés comparables à ceux des études précédentes. Pour les PUP ayant reçu le traitement en prophylaxie, 8 (28,6 %) n'ont présenté aucun épisode hémorragique.

- **Efficacité et tolérance de BENEFIX[®]**

► **EMA – Initial scientific discussion (06/12/2005)**

► **Etude de cohorte (2006 à 2009)** (Berntorp *et al*. 2012), prospective, observationnelle, en ouvert évaluant la sécurité du traitement par BeneFIX[®] chez **218** patients (dont 66 $<$ 18ans) (52 sites//9 pays européens) atteints d'Hémophilie B et recevant nonacog alfa en prévention ou traitement. Les résultats ont montré : -pour 5 patients, un résultat thérapeutique plus faible que celui attendu. -pour 2 patients : développement d'inhibiteur ; - chez 1 patient : thrombose ; - chez 8 patients événements allergiques ; - interruption du traitement par 6 patients du à des réactions d'hypersensibilité.

► **Population pédiatrique (Assessment report variation 01/2013)** : une étude de phase III, (3090A1-301-WW) (Monahan PE *et al*, 2010), prospective, non comparative chez 22 enfants traités en prophylaxie, dont 4 patients sous traitement à la demande chez lesquels une prophylaxie a été rapidement instaurée. 2 patients ont subi des interventions chirurgicales (circoncision et pose d'un cathéter à chambre implantable). L'analyse de sécurité incluant 25 patients évaluable a été conforme au profil de sécurité attendu. Le seul événement indésirable grave provient du **seul PUP** (patient non préalablement traité) inclus, chez lequel une **hypersensibilité et un développement d'inhibiteurs ont été observés**.

- **Efficacité et tolérance d'Idelvion[®]** ont été évaluées (en prophylaxie au long cours, en traitement à la demande, ainsi qu'en prophylaxie chirurgicale) chez des enfants et adultes atteints d'une hémophilie B sévère ou modérément sévère, tous préalablement traités par un facteur IX et sans antécédent d'inhibiteurs dirigés contre les F-IX. Les principales données sont issues des études suivantes :

► **Etude CSL654 3002 (Kenet *et al*) de phase III, prospective, en ouvert, multicentrique et non comparative** incluant 27 hémophiles B âgés de moins de 12 ans (traitement par Idelvion[®] en prophylaxie hebdomadaire pendant une durée moyenne de 13 mois, à la posologie initiale de 35 à 50 UI/kg). 15% des patients n'ont présenté aucun épisode hémorragique. Au total, 106 épisodes hémorragiques survenus chez 23 patients ont été traités par Idelvion[®] et résolus pour près de 97%

d'entre eux avec 1 ou 2 injections. L'efficacité hémostatique a été jugée excellente ou bonne pour 96% des épisodes traités. Idelvion[®] n'a été jugé inefficace dans aucun cas.

► **Etude CSL654_3001 (Santagostino et al) de phase III, prospective, en ouvert, multicentrique et non comparative** incluant 63 adolescents et adultes de 12 à 65 ans. Parmi eux 40 patients ont reçu un traitement prophylactique et 23 patients ont été traités uniquement à la demande.

- **prophylaxie** : après un traitement par 35 à 50 UI/kg une fois par semaine, un allongement des intervalles couplé à une augmentation de la dose par injection était proposé aux patients répondant à différents critères. Au total 21 patients ont pu recevoir une prophylaxie tous les 14 jours et 7 patients une prophylaxie tous les 10 jours, pour une durée médiane supplémentaire d'environ 1 an. La médiane du taux annualisé d'hémorragie a été de 0,0 (de 0 à 6) sous traitement prophylactique par Idelvion[®] tous les 7 jours, de 0,0 (de 0 à 3) si tous les 10 jours et de 1,08 (de 0 à 9,1) si tous les 14 jours.

- **traitement à la demande** (pendant 3 à 6 mois puis en prophylaxie hebdomadaire (n=19)), le taux annualisé d'hémorragies spontanées a diminué de 96% en moyenne entre les deux périodes de traitement, passant de 14,6 à 0,7 (critère principal de jugement).

Au total 358 épisodes hémorragiques ont été traités par Idelvion[®] dont 220 (60%) survenus chez des patients ne recevant pas de prophylaxie. Les épisodes ont été résolus pour la plupart avec une perfusion unique (93,6%). L'efficacité hémostatique à la résolution de l'hémorragie a été considérée comme excellente ou bonne dans 94,6% des épisodes traités. Idelvion[®] a été jugé médiocre/inefficace dans un seul cas.

► **Etudes CSL654_3001, CSL654_3002 et étude d'extension CSL654_3003** (résultats intermédiaires). Au total 15 chirurgies majeures ou mineures ont été pratiquées chez 12 patients âgés entre 8 et 51 ans. L'efficacité hémostatique, estimée par la perte sanguine, a été considérée comme excellente ou bonne dans toutes les situations où elle a pu être évaluée.

- Efficacité et tolérance de RIXUBIS[®]

► **Etude de phase I/III (250901)**, non comparative, prospective, multicentrique (29 centres en Europe, Russie, Afrique du Sud et Japon), pour l'évaluation de l'**efficacité hémostatique** chez des patients âgés de 12 à 65 ans traités en prophylaxie à long terme (n=59) ou uniquement à la demande (n=14) (Windyg J. et al, 2014)

► **Etude de phase II/III (251101)**, non comparative, prospective, multicentrique (11 centres en Inde, Pologne, Roumanie, Royaume-Uni, Russie et Ukraine) pour l'évaluation de la **tolérance** chez des patients âgés de moins de 12 ans traités en prophylaxie et à la demande (n=23) (Urasinski T. et al, 2015)

► **Etude de phase III (251002)**, non comparative, en ouvert, multicentrique, pour l'évaluation de l'**efficacité et de la tolérance en per et post-opératoire** chez des patients bénéficiant d'une chirurgie majeure ou mineure de 12 à 65 ans recevant RIXUBIS[®] en prévention du risque hémorragique chirurgical (n=28) (Windyg J. et al, 2014)

- Prévention et traitement des accidents hémorragiques en situation chirurgicale et obstétricale chez les conductrices d'hémophilie B à taux bas de facteur IX

Considéré comme faisant partie de l'AMM (Benefix[®])

■ **RBU 08/2008**

■ **PNDIS « Hémophilie » 2019**

L'AMM comprend le **traitement à la demande et la prévention chirurgicale** chez l'**hémophile sans inhibiteur**, le traitement de l'accident hémorragique **ou** de la chirurgie **chez l'hémophile B avec inhibiteur** dont le titre est **inférieur à 5 UB** (Unités Bethesda), la **prophylaxie** à court, moyen et long terme ainsi que le **traitement des conductrices d'hémophilie à taux de FIX bas**.

En présence d'un **inhibiteur au-delà de 5 UB/ml** chez un patient hémophile, il est souvent nécessaire de recourir à **d'autres stratégies thérapeutiques** qui court-circuitent l'effet de l'inhibiteur, tels que les

« **agents by-passant** » qui induisent la formation d'une activité coagulante court-circuitant l'action des FVIII et FIX.

- le **Complexe Prothrombique Activé ou CCPa** (FEIBA[®]) d'origine plasmatique
- **eptacog alfa (rFVIIa)** (NovoSeven[®]) ou facteur VII activé d'origine recombinante
- **emicizumab** (HEMLIBRA[®]) : anticorps monoclonal humanisé

Ex - Protocole Thérapeutique Temporaire (BENEFIX[®])

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b87f3068041c5945f31b13af896901f9.pdf

- Induction d'un état de tolérance immune sous réserve qu'elle soit conduite par un centre de traitement de l'hémophilie, et que le patient soit inclus, soit dans un essai clinique (international ou national), soit dans le registre national mis en place par le Centre de Référence Hémophilie.

Ex- PTT pour BENEFIX[®]

■ RBU 08/2008

Pertinence scientifique :

Le niveau de preuve repose sur des études non comparatives.

La réponse à l'ITI apparaît moins bonne que dans l'hémophilie A, et la décision d'un tel traitement doit donc être argumentée. L'administration de facteur IX lors d'une ITI peut être compliquée par des réactions anaphylactiques associées parfois à des manifestations thrombotiques ou à un syndrome néphrotique. L'utilisation d'un protocole de tolérance immune avec de fortes doses de FIX, associé à une immunoadsorption de l'anticorps si le titre initial est > 10 UB, à des immunoglobulines IV et à du cyclophosphamide (protocole type Malmö), permettrait une meilleure efficacité de l'ITI et de réduire le risque de syndrome néphrotique. Les recommandations britanniques, espagnoles, allemandes, italiennes ainsi que des revues de la littérature rejoignent les conclusions du rapport Afssaps (2006) sur le développement des inhibiteurs et la prise en charge chez les patients hémophiles traités par facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. Ce rapport indique qu'il faut envisager l'induction d'une tolérance immune (ITI) chez tout patient ayant une hémophilie B sévère avec inhibiteur anti-FIX confirmé.

UKHCDO (2000) ; Haya (2001) ; Gringeri (2005) ; Mariani (1994, 1999) ; DiMichele (1999 et 2002) ; Soto (2004) ; Suzuki (2003) ; Afssaps (2006) ; Berntop (2003) ; Ehrenforth (1992) ; Freiburghaus (1999) ; Hay (2000, 2002 et 2006) ; Lenk (1999 et 2000) ; Ljung (1992) ; Nilsson (1993 et 1995) ; Tengborn (1998).

Références

ANSM. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante, 15 mai 2006.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ec94eda837a7c67a8faaa130b9f211dc.pdf

Berntop E. The Malmö immune tolerance experience in hemophilia B. Haematologica 2003; 88: 71-74.

Berntop E, Keeling D, Makris M et al, A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. Haemophilia. 2012 Jul;18(4):503-9.

Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation. Protocole National de Diagnostic et de Soins – Hémophilie. 2019 – Version n°3

DiMichele DM, Kroner BL; North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. Thromb Haemost. 2002 Jan; 87(1):52-7.

DiMichele DM. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. Haemophilia 2002; 8: 280-287.

DiMichele DM, Kroner BL. Analysis of the North American Immune Tolerance Registry (NAITR) 1993-1997: current practice implications. ISTH Factor VIII/IX Subcommittee Members. Vox Sang. 1999; 77 suppl 1: 31.32.

- Ehrenforth. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594-598.
- Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G et al. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2017 Feb;4(2):e75-e82
- Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg B, Nilsson IM. Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995. *Haemophilia*. 1999 Jan; 5(1):32-9.
- Gringeri A, Mannucci PM; Italian Association of Haemophilia Centres. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2005 Nov; 11(6):611-9.
- Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol*. 2006 Jun; 133(6):591- 605.
- Hay CR, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Keeling DM. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia centre doctors' organization (UKHCDO). *Br J Haematol* 2000; 111: 78-90.
- Hay CR; The 2000 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). The 2000 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) inhibitor guidelines. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32 Suppl 1:19-21.
- Hay C, Recht M, Carcao M, Reipert B. Current and future approaches to inhibitor management and aversion. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Jun;32 Suppl 2:15-21.
- Haya S, Lopez MF, Aznar JA, Battle J; Spanish Immune Tolerance Group. Immune tolerance in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. *Haemophilia*. 2001 Mar; 7(2):154-9.
- Immune tolerance in hemophilia and the treatment of hemophiliacs with an inhibitor. Proceedings of the third Workshop on "Immune Tolerance in Hemophilia and the treatment of Hemophiliacs with an inhibitor" Palermo, Italy; October 7-9, 1999. *Haematologica* 2000; 85 (suppl): 1-116.
- Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Halimeh S, Chernova T, Mancuso ME, Curtin J, Voigt C, Li Y, Jacobs I, Santagostino E; PROLONG-9FP Investigator Study Group. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. *Thromb Haemost*. 2016 Sep 27;116(4):659-68. doi: 10.1160/TH16-03-0179. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27583313; PMCID: PMC5039316.
- Lenk H; ITT Study Group. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia--1999 update. *Haematologica*. 2000 Oct; 85(10 Suppl):45-7.
- Lenk H. The German National Immune Tolerance Registry, 1997 update. Study Group of German Haemophilia Centres. *Vox Sang* 1999; 77 suppl 1: 28-30.
- Ljung. Factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet*. 1992; 339: 1550.
- Mariani G, Ghirardini A, Bellocchio R. Immune tolerance in hemophilia-principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thromb Haemost* 1994; 72: 155-158.
- Mariani G, Kroner B. International immune tolerance registry, 1997 update. *Vox Sang*. 1999;77 Suppl 1:25-7.
- Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST et al, Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2010 May;16(3):460-8. [Étude 3090A1-301-WW]
- Nilsson. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. *Thromb Haemost* 1993; 70: 56-59.
- Nilsson IM, Berntorp E, Rickard KA. Results in three Australian haemophilia B patients with high-responding inhibitors treated with the Malmö model. *Haemophilia* 1995; 1: 59-66.
- Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2013 Dec 12;369(24):2313-23.
- Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC et al. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol*. 2015 Jan;168(1):124-34
- Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petesch B, Hanabusa H, Oldenburg J, Boggio L, Negrier C, Pabinger I, von Depka Prondzinski M, Altisent C, Castaman G, Yamamoto K, Álvarez-Roman MT, Voigt C, Blackman N, Jacobs I; PROLONG-9FP Investigators Study Group. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*. 2016 Apr

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
Facteur IX recombinant

Nom commercial :
**ALPROLIX[®], BENEFIX[®],
IDELVION[®], RIXUBIS[®]**

OMEDIT IDF 2021

Version : 6

Création : Mars 2017
Révision : Avril 2021

7;127(14):1761-9. doi: 10.1182/blood-2015-09-669234. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26755710; PMCID: PMC4825413.

Soto I, Vicente JM, Corte JR, Urgell7s MF, Pinto CR. Successful induction of immune tolerance with FIXrecombinant in a patient with haemophilia B with inhibitor. *Haemophilia* 2004; 10: 401-404.

Suzuki N, Watanabe J, Kudoh T, Hori T, Hatakeyama N, Mizue N, Oda T and Tsutsumi H. Successful induction of immune tolerance in a patient with haemophilia B with inhibitor. *Haemophilia* 2003; 9: 340-342.

Tengborn L, Berntop E. Continuous infusion of factor IX concentrate to induce immune tolerance in two patients with haemophilia B. *Haemophilia* 1998; 4: 56-59.

Urasinski T. et al, «Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial,» *Haemophilia*, p. 196–203, 2015.

Windyga J. et al, «Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326)a in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, openlabel, uncontrolled, multicentre, phase III study,» *Haemophilia*, vol. 20, p. 651–658, 2014.

Windyga J., Lissitchkov T., Stasyshyn O. et al, «Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level ≤2%) Haemophilia B,» *Haemophilia*, n° 120, pp. 15-24, 2014.