

**Refacto AF® fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR)**

**INFORMATIONS IMPORTANTES DE PHARMACOVIGILANCE AFSSAPS**

- ANSM 04/09/2009 : Informations importantes concernant le Refacto® (Facteur VIII recombinant) :** Le procédé de fabrication de ReFacto a été **modifié** afin d'éliminer toutes les protéines exogènes d'origine humaine ou animale du procédé de culture cellulaire, de la purification et de la formulation finale. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Informations-importantes-concernant-le-Refacto-AF-Facteur-VIII-recombinant-et-le-Standard-Refacto-AF-calibrant-de-la-societe-WYETH>

**EXTRAITS RCP MAJ 06/2014- Source EMA EPAR version 27 du 16/06/2014**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000232/WC500049008.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000232/WC500049008.pdf)

**EFFETS INDESIRABLES**

**📌 Résumé du profil de sécurité**

**Hypersensibilité ou réactions allergiques** (angioedème, brûlure et piquûre au site d'injection, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) rarement observées mais qui peuvent, **dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère, y compris un choc.**

- Si réactions apparemment liées à l'administration, ralentir ou arrêter la **perfusion**, en fonction de l'état clinique du patient. Des traces de protéines de hamster peuvent se trouver dans ReFacto AF®. Très rarement, l'apparition d'anticorps dirigés contre des protéines de hamster a été observée, mais sans aucune séquelle clinique.
- Dans une étude avec ReFacto, vingt des 113 (18 %) PTPs ont eu une augmentation du titre d'anticorps anti-CHO, sans retentissement clinique apparent.
- Apparition d'anticorps neutralisants** (inhibiteurs) du facteur VIII= complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Comme avec tous les facteurs VIII de coagulation, **l'apparition d'inhibiteurs doit être surveillée** par leur titration en Unités Bethesda (UB) en utilisant la modification de Nijmegen du dosage Bethesda. L'apparition de tels inhibiteurs peut se manifester par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

**📌 Tableau des effets indésirables**

Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence de survenue par patient avec ReFacto ou ReFacto AF		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Hématologie et système lymphatique	Inhibiteur du facteur VIII - PUPs	Inhibiteur du facteur VIII - PTPs	
Système immunitaire			Réaction anaphylactoïde

Métabolisme et nutrition			Anorexie
Système nerveux		Céphalées	Neuropathie, somnolence, étourdissement, dysgueusie
Affections cardiaques			Angine de poitrine, tachycardie, palpitations
Affections vasculaires		Hémorragies/ Hématomes	Hypotension, vasodilatation thrombophlébites, rougeurs
Affections respiratoires, thoraciques			Dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Nausées	Douleurs abdominales, diarrhée
Peau et tissu sous-cutané			Urticairé, prurit, rash, hyperhydrose
Affections musculo-squelettiques		Arthralgie	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, pyrexie, complications liées à l'abord veineux y compris avec chambre implantable	Frissons, sensation de froid, inflammation, réaction et douleur au site d'injection
Examens	Anticorps anti-CHO Anticorps anti F8		Augmentation ASAT, ALAT, bilirubine sanguine et créatine phosphokinase sanguine

#### 📌 Description de certains effets indésirables

##### ○ Inhibition du facteur VIII

- Dans 1 étude clinique avec ReFacto AF chez des patients **préalablement traités (PTPs)**, l'incidence **des inhibiteurs du facteur VIII était le critère principal de tolérance**.
  - 2 inhibiteurs transitoires, de faible titre et sans manifestation clinique ont été observés sur 94 patients sur une médiane de 76 jours cumulés d'exposition à l'antigène (JCPA, de 1 à 92), correspondant à 2,2 % des 89 patients ayant au moins 50 JCPA.
- Dans une étude de support avec ReFacto AF®, 1 inhibiteur *de novo* et 2 inhibiteurs récurrents ont été observés sur 110 patients ayant une exposition médiane de 58 JCPA dont 98 patients ayant au moins 50 JCPA de ReFacto AF®. 98 de ces 110 patients ayant continué le traitement dans une seconde étude support ont eu une exposition prolongée à ReFacto AF® avec une médiane de 169 JCPA additionnels. 1 nouvel inhibiteur *de novo* de faible titre a été observé. La fréquence des inhibiteurs observée dans ces études correspondait à celle attendue.
- Dans une étude clinique chez des PTPs atteints d'hémophilie A (facteur VIII: C ≤ 2 %) subissant une intervention chirurgicale majeure, 1 inhibiteur a été observé chez 30 patients ayant reçu un traitement par ReFacto AF®.

## IATROGENIE

Dénomination Commune Internationale :

**Facteur VIII recombinant  
Moroctocog alfa**

Nom commercial :

**REFACTO AF®**

OMEDIT IDF 2014

Version : 2

Création : Février 2012  
Révision : Juin 2014

- Dans une étude clinique avec ReFacto chez des PTPs, 1 inhibiteur a été observé sur 113 patients.
- Il y a également eu des notifications spontanées post-commercialisation concernant l'apparition d'inhibiteurs de titre élevé chez des patients préalablement traités.
- Des **essais cliniques sont en cours** avec ReFacto AF® chez les patients **non préalablement traités (PUPs)**. Lors d'un essai clinique portant sur ReFacto, 32 des 101 PUPs (FVIII: C < 2 %) ont développé des inhibiteurs. Parmi les 62 patients ayant un titre FVIII: C < 1 %, 19 ont développé un inhibiteur. Sur les 32 cas d'inhibiteurs survenus dans la cohorte complète de patients (n = 101), 16 étaient de titre élevé ( $\geq 5$  UB) et 16 de titre faible (< 5 UB). Le nombre médian de JCPA jusqu'à l'apparition d'un inhibiteur chez ces 32 patients a été de 12 jours. Parmi les 16 patients ayant un titre élevé, 15 ont été mis sous traitement d'induction de tolérance immune (ITI). Parmi les 16 patients ayant un titre faible, 10 ont débuté une ITI.

### ○ Population pédiatrique

Un **kyste** chez un patient de 11 ans et un **épisode de confusion mentale** chez un patient de 13 ans ont été rapportés comme potentiellement liés au traitement par ReFacto AF®.

La sécurité de ReFacto AF® a été évaluée chez des enfants et des adolescents préalablement traités (n=18, âge 12-16 ans dans une étude et n=49, âge 7-16 ans dans une étude support). Bien qu'un nombre limité d'enfants ait été étudié, il **existe une tendance à une fréquence plus élevée des effets indésirables chez les enfants âgés de 7 à 16 ans** comparativement aux adultes. Des essais cliniques évaluant l'utilisation de ReFacto AF® chez des enfants de moins de 6 ans sont en cours de réalisation.

## FERTILITE GROSSESSE ALLAITEMENT

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec le facteur VIII, il n'existe donc pas de données sur la fertilité. En raison de la rare fréquence de l'hémophilie A chez les femmes, aucune expérience sur l'utilisation de facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible. C'est pourquoi le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.