

Indications AMM ou considérées comme faisant partie de l'AMM par l'ANSM

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000276/WC500047822.pdf

- Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)

AMM européenne ■ 04/08/2000

Avis HAS/CT ■ 08/11/2000 ; 16/06/2004 ; 16/04/2008 ; 02/02/2011 ; [01/07/2015](#)

SMR important, ASMR V

Place dans la stratégie thérapeutique : Au vu des données cliniques disponibles, Helixate® représente un traitement :

- de **première intention** chez les patients hémophiles A **préalablement traités** (ayant accumulé au moins 75 jours de traitement), quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, et chez les patients non préalablement traités (PUPs) atteints d'une forme mineure ou modérée d'hémophilie ;

- de **dernière intention** chez les patients avec une hémophilie A sévère **non préalablement traités**. Ces spécialités ne doivent être utilisées (*chez ces patients, à utiliser uniquement si urgence fonctionnelle ou vitale et en l'absence d'autres FVIII disponibles*)¹

Pertinence scientifique :

► **Assessment report** [EMA/10430/2014](#) (05/12/2013)

► **Risque potentiel de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités (PNPT) et les patients traités a minima (PTAM)**

- [EMA PRAC² 2013](#) (20/03/2014) **Examen** des résultats de l'étude RODIN/PedNet publiée et des données du registre EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System) et de toutes les données disponibles soumises provenant d'essais cliniques, d'études d'observation, de la littérature publiée et les données qualitatives sur Helixate® concernant ce risque. → Les données ne confirment pas un risque accru de développement d'anticorps contre Helixate® par comparaison avec d'autres FVIII chez les PNPT souffrant du trouble hémorragique qu'est l'hémophilie A. Le rapport bénéfice/risque reste favorable. La fréquence de développement d'inhibiteurs passe de fréquent à très fréquent.

- [EMA PRAC \(05/2016\)](#): Méta-analyse sur les données de 3 études de cohorte multicentriques : RODIN, FranceCoag et UKHCDO (n= 1102) sur le risque de développement d'inhibiteurs chez les patients traités par FVIII recombinants Advate®, Kogenate®, Helixate®, Refacto®. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de confirmer formellement que KOGENATE et HELIXATE sont associés à un risque plus élevé de développement d'inhibiteurs contre le FVIII chez les patients naïfs. Cependant, une tendance apparaît pour un risque plus élevé de développement d'anticorps pour KOGENATE par rapport à ADVATE.

Gouw SC et al, 2013 (étude RODIN/PedNet) ; Calvez T et al, 2014 (réseau Francecoag) ; Collins PW et al, 2014 (registre du royaume UNI (UKHCDO)) ; Doncarli A et al, 2006 ; Chambost H, et al, 2015 ; Van Den Berg H. M. et al, 2014 ; Franchini M et al, 2013 ; Vezina, C et al 2014 (Cohorte canadienne) ; Fischer K et al, 2015 ; PRAC PSUR assessment report/octocog alfa, 09/10/2014.

¹ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13917_HELIXATE_NEXGEN_PIC_REEV_Avis2_CT13917.pdf

² **PRAC** = Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

- Prévention et traitement des accidents hémorragiques en situation chirurgicale et obstétricale chez les conductrices d'hémophilie A à taux bas de facteur VIII, quand la réponse à la desmopressine (Minirin®) est jugée insuffisante ou n'a pu être testée (A)

Considéré comme faisant partie de l'AMM ■ RBU AFSSAPS 08/2008
Pertinence scientifique : (Giangrande PLF, 1998; Ross J, 2000)

- Maladie de Willebrand en association au Wilfactin® (facteur Willebrand humain) **avec déficit en facteur VIII inférieur à 40 %** dans toutes les situations pour lesquelles une correction rapide de l'hémostase est nécessaire(A)

Considéré comme faisant partie de l'AMM ■ RBU AFSSAPS 08/2008
RCP Helixate® : ce médicament ne contient pas de facteur Von Willebrand en quantité pharmacologiquement active, par conséquent il **n'est pas indiqué dans la maladie de Von Willebrand.**
RCP Wilfactin® : dans la maladie de Willebrand, si le taux initial en FVIII:C du patient se situe au-dessous du seuil critique, dans toutes les situations où une correction rapide de l'hémostase est nécessaire (hémorragie, traumatisme sévère, intervention chirurgicale en urgence), il est nécessaire de co-administrer un facteur VIII associé au facteur Willebrand, afin de parvenir à un taux de FVIII:C suffisant pour assurer l'hémostase.

Ex - Protocole Thérapeutique Temporaire

- 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 de l'hémophilie.**

Ex – PTT ■ [RBU AFSSAPS 08/2008](#)
EMA ■ **AVIS NEGATIF** pour l'octroi d'une AMM dans cette indication ([mars 2012](#))

Pertinence scientifique :

Le développement d'inhibiteurs est la complication la plus fréquente du traitement substitutif par fractions coagulantes chez les hémophiles. L'induction d'une tolérance immune (ITI) chez les hémophiles constitutionnels ayant développé des inhibiteurs consiste à administrer des perfusions de facteur VIII à hautes doses jusque disparition des anticorps anti-facteur VIII. **Le niveau de preuve reposait sur des études non comparatives.**

Le CHMP (EMA) a donné en [mars 2012](#) un avis négatif pour l'octroi d'une AMM dans cette indication (bénéfice/risque défavorable) au vu de données (Infact study et International ITI study) concernant l'induction de tolérance immune, recueillies chez des patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs anti-facteur VIII (1 revue rétrospective (n=40) et 1 étude clinique prospective menée à l'initiative de l'investigateur (n=39)) en raison notamment des nombreuses incertitudes qui demeurent (posologie, durée du traitement...). Dans ces 2 études, chez les patients pour lesquels la tolérance immune a été obtenue, la reprise du traitement prophylactique en traitement de fond a permis de prévenir ou de contrôler les saignements

DiMichele D M ,2002; Mariani G 1999; Lenk H 1999 ; Wight J 2003; DiMichele D M 1998, Oldenburg J, 1999; Freiburghaus C 1999; Mauser-Bunschoten E P 1995; Brackmann H H, 1996.

Situations hors AMM pour lesquelles une analyse critique de la littérature a été réalisée à un temps T

Cotation adaptée de Sackett et al (ANAES)

•Grade A : preuve scientifiquement établie (étude de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées) ;

•Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ;

•Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin, séries de cas, consensus d'experts)

- Maladie de Willebrand sévère avec allo-anticorps anti-facteur Willebrand, dont le titre élevé ne permet pas l'utilisation de facteur Willebrand (C)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ [RBU 08/2008](#)

L'administration de facteurs VIII dans cette situation doit être discutée au cas par cas et conduite par un centre de traitement spécialisé dans le traitement des maladies hémorragiques sous couvert de l'avis du centre national de référence de la Maladie de Willebrand. Toute prescription, par exception, devra être justifiée dans le dossier médical du patient.

Pertinence scientifique :

Le développement d'un allo anticorps anti VWF chez les patients atteints de Maladie de Willebrand de type 3 (la moins fréquente des formes de maladie de Willebrand constitutionnelle) est un événement particulièrement rare. Moins de 5 patients par an sont concernés par cette situation en France. L'injection de concentrés en facteur Willebrand (notamment sous forme de dérivés plasmatiques) dans cette situation peut entraîner des réactions d'intolérance de type anaphylactique. Il peut être parfois utile de traiter ces malades par des concentrés en FVIII ne contenant pas de Facteur Willebrand (échappant ainsi à l'effet inhibiteur anti facteur Willebrand) pour élever la concentration en FVIII (en situation chirurgicale notamment). **Il existe ainsi quelques cas rapportés dans la littérature de malades de ce type traités par FVIII recombinants.**

Rothschild (1996) ; Boyer- Neumann C (2003); Franchini et al. (2008) ; Mannucci (1987).

- Maladie de Willebrand acquise sévère

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ [RBU 08/2008](#)

L'administration de facteurs VIII dans cette situation doit être discutée au cas par cas et conduite par un centre de traitement spécialisé dans le traitement des maladies hémorragiques sous couvert de l'avis du centre national de référence de la Maladie de Willebrand. Toute prescription, par exception, devra être justifiée dans le dossier médical du patient. Dans le cas des maladies de Willebrand acquise liées à la présence d'un auto anticorps anti facteur Willebrand ou à un autre mécanisme d'élimination du Facteur Willebrand, il peut aussi être utile de traiter ces malades par des concentrés en FVIII contenant pas ou peu de Facteur Willebrand (échappant ainsi à l'effet inhibiteur anti facteur Willebrand) pour élever la concentration en FVIII (en situation chirurgicale notamment). La présence de quantités très faibles de Facteur Willebrand ne risque pas d'induire un effet de

relance anamnétique de l'anticorps chez ces malades (à la distinction de la situation précédente). La totalité des concentrés de FVIII recombinants peuvent ainsi être utilisés dans cette situation

Références

- ANSM. Rapport. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par facteur VIII ou IX d'origine plasmatisque ou recombinante, 2006.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ec94eda837a7c67a8faaa130b9f211dc.pdf
- Battle. Induction of immune tolerance with recombinant factor VIII in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* 1999; 5: 431-435.
- Boyer-neumann C, Dreyfus M, Wolf M, veyradier A and Meyer D. Multi-therapeutic approach to manage delivery in an alloimmunized patient with type 3 von Willebrand disease. 2003; 1: 190-192
- Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors- twenty years "Bonn protocol". *Vox Sanguinis* 1996; 70 (suppl1): 30-35.
- Brackmann HH. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high-responder. *Lancet* 1977; 2: 933.
- Brackmann HH, Lenk H, Scharrer I, Auerswald G, Kreuz W. German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. *Haemophilia*. 1999 May;5(3):203-6.
- Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014 ;124:3398-408.
- Chambost H, et al. Actualité sur le risque de survenue d'inhibiteur à l'initiation du traitement par concentré de facteur VIII dans l'hémophilie A sévère. *Revue d'oncologie hématologie pédiatrique* (2015).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.oncoph.2015.03.002>
- Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe haemophilia A, 2000-2011. *Blood* 2014 ;124:3389-97
- 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.
- Doncarli A, Demiguel V, Ghez M, et al. Premier état des lieux du suivi de la population hémophile en France (cohorte Francecoag), 1994-2005. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2006;39.
- Ehrenforth. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594- 598.
- EMA/EPAR rév 27 25/09/2014
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000276/WC500047822.pdf
- Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al.; on behalf of the EUHASS participants. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost* 2015 ;113:968-75
- Franchini M, Coppola A, Rocino A, et al. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:752-66.
- Franchini M, Gandini G, Giuffrida A, De Gironcoli M, Federici AB. Treatment for patients with type 3 von Willebrand disease and alloantibodies: a case report. *Haemophilia*, 2008; 14:645-646.
- Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg B, Nilsson IM. Tolerance induction using the Malmo treatment model 1982-1995. *Haemophilia*. 1999 Jan; 5(1):32-9.
- Giles. Surveillance for factor VIII inhibitor development in the Canadian Hemophilia A population following the widespread introduction of recombinant factor VIII replacement therapy. *Transfus Sci* 1998; 19: 139-148.
- Gouw, SC., van der Bom, JG, Ljung, R, Escuriola, C, Cid, AR, Claeysens-Donadel, S, van Geet, C, Kenet G, Mäkipernaa A, Molinari AC, Muntean W, Kobelt R, Rivard G, Santagostino E, Thomas A, and van den Berg HM, for the PedNet and RODIN Study Group. **Factor VIII** Products and Inhibitor

- Development in Severe Hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368:231-239 January 17, 2013 DOI: 10.1056/NEJMoa1208024
- Gringeri. Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with haemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII Br J Haematol 2004; 126: 398-404..
- 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, Kelling 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.
- Kreuz W, Ehrenforth S, Funk M, Auerswald G, Mentzer D, Joseph-Steiner J, Beeg T, Klarmann D, Scharer I, Kornhuber B. Immune tolerance therapy in paediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow-up. Haemophilia 1995; 1: 24-32.
- Kreuz W, Ettinghausen CE, Auerswald G, Sauer IM, Becker S, Funk M, Heller C, Klarmann D, Klingbiel T and the GTH PUP Study Group. Haematologica 2003; 88 (suppl9): 17-20.
- 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.
- Lusher J, Abildgaard C, Arkin S, Mannucci PM, Zimmermann R, Schwartz L, Hurst D. Human recombinant DNA derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: final report on a hallmark clinical investigation.. J Thromb Haemost. 2004 Apr;2(4):574-83.
- Mariani G, Ghirardini A, Bellocco 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.
- Mannucci PM, Tamaro G, Narchi G, Candotti G, Federici A, Altieri D, Tedesco F. Life-threatening reaction to factor VIII concentrate in a patient with severe von Willebrand disease and alloantibodies to von Willebrand factor. Eur J haematol 1987 ;39 :467-70.
- Mausser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. Blood. 1995 Aug 1;86(3.):983-8.
- Nilsson. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. Thromb Haemost 1993; 70: 56-59.
- Nilsson. Induction of immune tolerance in patients with haemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide and factor VIII. N Engl Med 1988; 318: 947-950.
- Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the 'Bonn Protocol': predictive parameter for therapy duration and outcome. Vox Sang. 1999;77 Suppl 1:49-54.
- Orsini F, Rothschild C, Beurrier P, Faradji A, Goudemand J, Polack B. Immune tolerance induction with highly purified plasma-derived factor VIII containing von Willebrand factor in hemophilia A patients with high-responding inhibitors. Haematologica. 2005 Sep;90(9):1288-90.
- PRAC PSUR assessment report. Active substance: octocog alfa. Period covered by the PSUR: 01.03.2011 – 28.02.2014. EMA/PRAC/612144/2014. 9 octobre 2014.

- Paisley. The management of inhibitors in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia* 2003; 9: 405-417.
- Rothschild C, Efficacité d'un traitement par concentrés de facteur VIII « Pura » dans deux cas de maladie de Willebrand sévère avec allo-anticorps. *Hematology and cell therapy*, 1996 ; 1: 102.
- Rothschild C, Laurian Y, Satre EP, Borel Derlon A, Chambost H, Moreau P, Goudemand J, Parquet A, Peynet J, Vicariot M, Beurrier P, Claeysens S, Durin A, Faradji A, Fressinaud E, Gaillard S, Guerin V, Guerois C, Pernod G, Pouzol P, Schved JF, Gazengel C. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII : incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thromb Haemost.* 1998 Nov; 80(5):779-83.
- Roussel-Robert. Factor VIII inhibitors development following introduction of B-domain-deleted recombinant factor VIII in four hemophilia A previously treated patients. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2450-2451.
- Scheibel E, Ingerslev J, Dalsgaard-Nielsen J, Stenbjerg S, Knudsen JB. Continuous high-dose factor VIII for the induction of immune tolerance in haemophilia A patients with high responder state: a description of eleven patients treated. *Thromb Haemost.* 1987 Dec 18;58(4):1049-52.
- Van Den Berg H. M. et al. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance. *Haemophilia.* 2014 May;20 Suppl 4:76-9.
- Vezina, C., M. Carcao, et al. Incidence and risk factors for inhibitor development in previously untreated severe haemophilia A patients born between 2005 and 2010. *Haemophilia* 2014 ;20: 771-6
- Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia.* 2003 Jul;9(4):436-63.
- Yee. Factor VIII inhibitors in haemophiliacs: a single-centre experience over 34 years. *Br J Haematol* 1999; 104: 909-914.
- Yee. Is a change of factor VIII product a risk factor for the development of a factor VIII inhibitor? *Thromb Haemost* 1999; 81:852.