

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :  
**Facteur VIII recombinant**

Nom commercial :  
**ADVATE<sup>®</sup>, ELOCTA<sup>®</sup>, HELIXATE<sup>®</sup>, KOGENATE<sup>®</sup>,  
 NOVOEIGHT<sup>®</sup>, NUWIQ<sup>®</sup>, REFACTO AF<sup>®</sup>.**

OMEDIT IDF 2017

Version : 8

Création : Mai 2005  
 Révision : Janvier 2017

**MEDICAMENT DERIVE DU SANG**

**Classe pharmaco thérapeutique : antihémorragique,  
 Facteur VIII de coagulation sanguine - Code ATC : B02BD02**

**MAJ 09/2016 EXTRAITS EPAR - Source EMA révision 32 du 29/09/2016**

NOVOEIGHT <sup>®</sup>	REFACTO AF <sup>®</sup>	ADVATE <sup>®</sup>	HELIXATE <sup>®</sup> / KOGENATE <sup>®</sup>	ELOCTA <sup>®</sup>	NUWIQ <sup>®</sup>
Turoctocog alpha	Moroctocog alpha	Octocog alpha		Efmoroctocog alpha	Simoctocog alpha
rFVIII sans le domaine B		rFVIII pleine longueur		Protéine de fusion (rFVIII+FcIgG1)	rFVIII sans le domaine B
Cellules CHO			Cellules BHK	Cellules humaines HEK 293F	

**⚠ ANSM :**

- ⇒ **Modification du procédé de fabrication** du Refacto AF<sup>®</sup> (élimination de toutes les protéines exogènes d'origine humaine ou animale) + Recommandations d'utilisation du nouveau standard Refacto AF<sup>®</sup>, dans le cadre du dosage de l'activité FVIII ( [ANSM 04/09/2009](#) )
- ⇒ **Risque potentiel de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités et les patients traités a minima par FVIII recombinants Advate<sup>®</sup>, Kogenate<sup>®</sup>, Helixate<sup>®</sup>, Refacto<sup>®</sup>.** Meta-analyse sur les données de 3 études de cohorte multicentriques : RODIN, FranceCoag et UKHCDO (n= 1102) → Les résultats ne permettent pas de confirmer formellement que KOGENATE et HELIXATE sont associés à un risque plus élevé de développement d'inhibiteurs contre le facteur VIII chez les patients naïfs comparativement aux autres produits contenant du facteur VIII (ANSM-Point d'information - retour du PRAC (20/05/2016) )

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**LISTE I**

- Prescription Initiale Hospitalière (PIH) de 6 mois
- Délivrance réservée aux PUI des établissements de santé.
- Médicament inscrit sur la liste de rétrocession.
- Le traitement doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

**POSOLOGIE**

Le schéma thérapeutique est établi pour chaque patient selon le contexte clinique (sévérité du déficit en facteur VIII, localisation et intensité de l'hémorragie, état clinique du patient) et ajusté en fonction de la réponse clinique.

Une unité internationale (UI) d'activité facteur VIII est équivalente à la quantité de facteur VIII contenue dans 1 mL de plasma humain normal.

- **Prophylaxie**

Les doses usuelles sont de 20 à 40 UI de facteur VIII / kg, tous les 2 à 3 jours.

- **Cas particulier d'ELOCTA<sup>®</sup>** (1/2 vie prolongée) : la dose recommandée est de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours.

Dans certains cas, et particulièrement chez les jeunes patients, il peut être nécessaire d'administrer le produit à des intervalles plus courts ou d'augmenter les doses.

- **Traitement à la demande**

L'estimation de la dose nécessaire est basée sur l'observation empirique : **1 UI/kg de facteur VIII augmente l'activité plasmatique en facteur VIII de 2 UI/dl.**

Calcul de la dose nécessaire

$$\text{Nombre total d'UI à administrer} = \text{Poids corporel (en kg)} \times \text{Augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (\% ou UI/dl)} \times 0,5 \text{ (UI/kg par UI/dl)}$$

Dans le cas les situations hémorragiques suivantes, l'activité du facteur VIII ne doit pas diminuer en dessous des niveaux plasmatiques indiqués pendant la période correspondante (en % par rapport à la normale ou en UI/dl). Ce tableau peut servir de guide pour les posologies à administrer lors des épisodes hémorragiques et de la chirurgie.

Situation clinique	Taux de Facteur VIII nécessaire (% ou UI/dl)	Fréquence d'administration et durée
<b>Hémorragie</b>		
Début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal	20 - 40	Toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique (fin de la douleur ou cicatrisation)
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 - 60	Toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 3 à 4 jours jusque disparition de la douleur ou invalidité aiguë
Hémorragie engageant le pronostic vital	60 - 100	Toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
<b>Chirurgie</b>		
Mineure, dont extraction dentaire	30 - 60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à cicatrisation
Majeure	80 - 100	Toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation puis pendant au moins 7 jours afin de maintenir une activité du facteur VIII de 30 à 60 %

❖ **Surveillance thérapeutique**

Dosage approprié des taux de facteur VIII ou activité coagulante du facteur VIII recommandé (dosage chromométrique ou dosage chromogénique), afin d'adapter la dose à administrer et la fréquence des injections, en particulier en situation chirurgicale.

NB : Dans le cas du REFACTO AF<sup>®</sup>, la méthode chromogénique est recommandée. Si la méthode chromométrique est utilisée, le standard REFACTO AF<sup>®</sup> doit être utilisé en remplacement du standard plasmatique (ANSM [04/09/2009](#)).

❖ **Populations particulières**

Population	Posologie / commentaire
Sujets âgés	Absence de données.
Population pédiatrique	Posologies recommandées = les mêmes que chez l'adulte. Chez les enfants plus jeunes, une administration plus fréquente ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires (demie vie plus élevée et récupération inférieure, observée dans les essais cliniques). <u>Recommandations particulières décrites dans les RCP :</u> - Novoeight <sup>®</sup> : traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients < 12 ans → doses de 25 à 50 UI/kg tous les 2 jours ou de 25 à 60 UI/kg, 3 fois par semaine. - Advate <sup>®</sup> : traitement prophylactique chez les patients < 6 ans → doses de 20 à 50 UI de facteur VIII / kg de poids corporel 3 à 4 fois par semaine.

**ADMINISTRATION : Voie intraveineuse**

- **Perfusion intraveineuse sur plusieurs minutes**
- Vitesse d'administration :

Spécialité	Vitesse d'administration
<b>NOVOEIGHT<sup>®</sup></b>	Vitesse d'injection de 1 à 2 ml/min. adaptée au confort du patient
<b>REFACTO AF<sup>®</sup></b>	Vitesse d'administration adaptée au confort du patient
<b>ADVATE<sup>®</sup></b>	Vitesse d'administration adaptée au confort du patient (débit max = 10 ml/ min)
<b>HELIXATE<sup>®</sup>/ KOGENATE<sup>®</sup></b>	Injection sur 2 à 5 minutes à adapter au confort du patient (débit max = 2 ml/ min)
<b>ELOCTA<sup>®</sup></b>	Injection sur plusieurs minutes à adapter au confort du patient (débit max = 10 mL/min au maximum)
<b>NUWIQ<sup>®</sup></b>	Débit max = 4 ml/min

**MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

Précautions d'emploi	Conduite à tenir	Remarques particulières
<b>Hypersensibilité</b>	<p>Informers les patients des signes (urticairre, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension, anaphylaxie)            → En cas de signe évocateur, <b>interruption immédiate du traitement</b>            → Si choc anaphylactique : traitement standard du choc Advate<sup>®</sup>, Kogenate<sup>®</sup>, Helixate<sup>®</sup>, Novoeight<sup>®</sup>, et Refacto AF<sup>®</sup> contiennent des protéines de hamster → Ne pas utiliser en cas d'intolérance connue aux protéines de hamster</p>	
<b>Formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs)</b>	<p><b>Surveillance attentive</b>  <b>Risque d'inefficacité</b> du traitement chez les patients présentant un titre élevé d'anticorps → envisager une autre option thérapeutique</p>	<p>→ Quantification en Unités Bethesda (UB) par ml de plasma en utilisant la modification de Nijmegen du dosage Bethesda.            → Risque ↑ les <b>20 premiers jours</b> et <b>lors d'un changement de produit</b></p>
<b>Complications liées au cathéter (DAVC)</b>	<p>Risque d'infections locales, bactériémie et thrombose au site du cathéter <b>à prendre en compte</b></p>	

• **Anticorps neutralisants (inhibiteurs)**

- Le seuil de définition d'un inhibiteur "fort répondeur" est de 5 UB (les titres ≤ 5 UB correspondent à des inhibiteurs "faibles répondeurs").
- **Induction d'un état de tolérance immune (extrait du RBU AFSSAPS 2008)**
  - *A quel moment débiter une induction de tolérance immune (ITI) ?* L'ITI doit être débutée aussi rapidement que possible après la détection de l'inhibiteur. Dans la majorité des cas, le moment le plus favorable est celui de la réponse primaire, quel que soit le titre de l'inhibiteur. Lors d'une réponse immune secondaire, il est recommandé de différer l'ITI si le titre de l'inhibiteur est > 10 UB, jusqu'à ce que celui-ci retombe en dessous de 10 UB.
  - *Avec quel FVIII faut-il initier une ITI ?* Tous les types de concentrés de FVIII sont susceptibles d'induire avec succès une tolérance immune. Cependant, l'ITI doit préférentiellement être initiée avec le concentré de FVIII qui avait été choisi pour traiter le patient et sous lequel le patient a développé l'inhibiteur.
  - *A quelles posologies faut-il initier une ITI ?*
    - **Chez l'enfant faible répondeur** avec un titre d'inhibiteur de **0,6 à 5 UB**, un traitement régulier, avec des doses comprises entre **50 UI/kg 3 fois par semaine et 200 UI/kg/jour**, est suggéré; si le titre devient supérieur à 5 UB, les modalités proposées pour les forts répondeurs sont applicables.
    - **Chez le fort répondeur** et en l'absence d'étude prospective et randomisée, on ne peut recommander aucun régime spécifique.

## RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**Facteur VIII recombinant**

Nom commercial :

**ADVATE<sup>®</sup>, ELOCTA<sup>®</sup>, HELIXATE<sup>®</sup>, KOGENATE<sup>®</sup>,  
NOVOEIGHT<sup>®</sup>, NUWIQ<sup>®</sup>, REFACTO AF<sup>®</sup>.**

OMEDIT IDF 2017

Version : 8

Création : Mai 2005  
Révision : Janvier 2017

Cependant, le titre historique de l'inhibiteur, considéré comme l'un des meilleurs facteurs prédictifs, est un élément d'orientation.

- Le régime "faibles doses", 3 fois par semaine, est proposé pour **de très jeunes patients** avec un titre maximum d'inhibiteur < 40 UB.
- **Quel que soit l'âge du patient**, si le pic historique de l'inhibiteur est > **200 UB**, un régime "fortes doses" peut être proposé.
  - Si le pic historique de l'inhibiteur est > **50 UB** et < **200 UB**, et le titre à l'initiation < **10 UB**, les différents régimes semblent donner des issues comparables, mais avec un délai d'autant plus long que la posologie en UI/kg/jour est faible.
  - Si le pic historique de l'inhibiteur a été > **50 UB** et < **200 UB**, et le titre à l'initiation de l'ITI > **10 UB**, des posologies > 50 UI/kg/jour augmentent les chances de succès.
- **Quelles modalités d'administration ?**
  - La **voie veineuse périphérique** est recommandée chaque fois que possible.
  - Les régimes "fortes doses" peuvent imposer **une voie veineuse centrale**, d'autant plus que toute interruption de l'ITI doit être évitée puisqu'elle peut conduire à l'échec.
- **Quelle surveillance ?**
  - Durant l'ITI, le **titre de l'inhibiteur doit être évalué** au minimum tous les mois jusqu'à ce que l'inhibiteur anti-FVIII ne soit plus détectable. A ce stade, la récupération du FVIII injecté doit être déterminée tous les mois jusqu'à normalité.
  - Lorsque le régime est devenu prophylactique, la demi-vie doit être mesurée, à 72 heures d'une injection, et tous les 3 mois jusqu'à normalité.
- **Réduction progressive des doses.**
  - Après disparition de l'inhibiteur et obtention d'une récupération normale, une réduction progressive des doses est appliquée aux régimes "fortes doses" ou "doses intermédiaires" journalières, avec des paliers mensuels
  - Le schéma suivant, 100 UI/kg/jour, puis 50 UI/kg/jour, puis 50 UI/kg tous les 2 jours, puis régime prophylactique 3 fois par semaine pendant au moins 1 an, est proposé, mais doit être adapté au cas par cas et selon les résultats des contrôles biologiques.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Aucune interaction n'a été rapportée entre le facteur VIII recombinant et d'autres médicaments.

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :  
**Facteur VIII recombinaut**

Nom commercial :  
**ADVATE<sup>®</sup>, ELOCTA<sup>®</sup>, HELIXATE<sup>®</sup>, KOGENATE<sup>®</sup>,  
 NOVOEIGHT<sup>®</sup>, NUWIQ<sup>®</sup>, REFACTO AF<sup>®</sup>.**

OMEDIT IDF 2017

Version : 8

Création : Mai 2005  
 Révision : Janvier 2017

**GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Aucune donnée disponible sur le CRAT le 15/12/2016.

	<b>Conduite à tenir</b>	<b>Niveau de preuve</b>
Grossesse	Utilisation déconseillée	Absence de données
Allaitement	Utilisation déconseillée	Absence de données
Fertilité	Absence de données	

**CONSERVATION APRES RECONSTITUTION**

Le produit ne contient pas de conservateur et le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement.

<b>Spécialité</b>	<b>Stabilité physico-chimique à 25°C</b>
<b>NOVOEIGHT<sup>®</sup></b>	4 heures
<b>REFACTO AF<sup>®</sup></b>	3 heures
<b>ADVATE<sup>®</sup></b>	
<b>HELIXATE<sup>®</sup> / KOGENATE<sup>®</sup></b>	
<b>ELOCTA<sup>®</sup></b>	
<b>NUWIQ<sup>®</sup></b>	24 heures

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :  
**Facteur VIII recombinant**

Nom commercial :  
**ADVATE<sup>®</sup>, ELOCTA<sup>®</sup>, HELIXATE<sup>®</sup>, KOGENATE<sup>®</sup>,  
 NOVOEIGHT<sup>®</sup>, NUWIQ<sup>®</sup>, REFACTO AF<sup>®</sup>.**

OMEDIT IDF 2017

Version : 8

Création : Mai 2005  
 Révision : Janvier 2017

**CENTRES DE REFERENCE ou de COMPETENCE DE L'HEMOPHILIE**

Source : ORPHANET (consulté le 12/2016)

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics.php?lng=FR>

Région	Ville	Nom établissement
ALSACE	MULHOUSE	CRTH enfants – CHG Hôpital Hasenrain
	STRASBOURG	CRTH et CRTH enfants - Hôpital de Hautepierre
AQUITAINE	BORDEAUX	CRTH - CHU Bordeaux - GH Pellegrin
AUVERGNE	CLERMONT FERRAND	CRTH adultes - CHU Hôpital d'Estaing
BASSE NORMANDIE	CAEN	CHU - Hôpital de la Côte de Nacre
BOURGOGNE	DIJON	CRTH - CHU - Hôpital François Mitterand
BRETAGNE	BREST	CRTH CHU - Hôpital Morvan
	RENNES	CRTH CHU - Hôpital Pontchaillou
CENTRE	CHAMBRAY-LÈS-TOURS	CHRU - Hôpital Trousseau
CHAMPAGNE-ARDENNE	REIMS	CRTH enfants - CHU Hôpital Robert Debré
FRANCHE COMTE	BESANCON	CRTH EFS - Bourgogne/Franche-Comté
HAUTE NORMANDIE	ROUEN	CRTH enfants- CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle
ILE DE FRANCE	LE CHESNAY	CRTH – CH Versailles - Hôpital André Mignot
	LE KREMLIN BICÊTRE	GHU Paris-Sud, hôpital de Bicêtre
	MONTMORENCY	CRTH Hôpital Simone Veil
	PARIS	CHU - Hôpital Robert Debré
		CRTH - CHU Paris Centre - GH Cochin-St Vincent de Paul - Hôpital Cochin
CHU -Hopital Necker - Enfants Malades		
LANGUEDOC-ROUSSILLON	MONTPELLIER	CRTH - CHRU - Hôpital Saint-Eloi
LIMOUSIN	LIMOGES	CRTH enfants - CHU Limoges - Hôpital de la mère et de l'enfant
LORRAINE	VANDOEUVRE-LÈS-NANCY	CRTH - CHU Nancy- Hôpital de Brabois
MIDI-PYRENEES	TOULOUSE	CRTH - CHU Toulouse - Hôpital Purpan
NORD-PAS DE CALAIS	LILLE	CHRU de Lille – Hôpital Cardiologique
OUTRE-MER	FORT DE FRANCE	CRTH - CHU Martinique, Hôpital P. Zobda-Quitman

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :  
**Facteur VIII recombinant**

Nom commercial :  
**ADVATE<sup>®</sup>, ELOCTA<sup>®</sup>, HELIXATE<sup>®</sup>, KOGENATE<sup>®</sup>,  
 NOVOEIGHT<sup>®</sup>, NUWIQ<sup>®</sup>, REFACTO AF<sup>®</sup>.**

OMEDIT IDF 2017

Version : 8

Création : Mai 2005  
 Révision : Janvier 2017

	<b>POINTE À PITRE</b>	CRTH. CHU Pointe à Pitre– Abymes
	<b>SAINT-DENIS-LA REUNION</b>	CRTH - CHU de la réunion - Félix Guyon
<b>PAYS DE LOIRE</b>	<b>ANGERS</b>	CRTH - CHU d'Angers
	<b>LE MANS</b>	CRTH - Centre hospitalier
	<b>NANTES</b>	CHU Nantes - Hôpital Hôtel-Dieu Immeuble Jean Monnet
<b>PICARDIE</b>	<b>AMIENS</b>	CRTH - CHU - Hôpital Sud CRTH enfants CHU - Hôpital Nord
<b>POITOUCHARENTES</b>	<b>POITIERS</b>	CRTH - CHU de Poitiers
<b>PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR</b>	<b>MARSEILLE</b>	CRTH - CHU - Hôpital de la Timone
	<b>NICE</b>	CRTH enfants - CHU- Hôpital l'Archet 2
<b>RHONE-ALPES</b>	<b>CHAMBERY</b>	CRTH Hotel Dieu
	<b>GRENOBLE</b>	CRTH CHU - Hôpital Albert Michallon
	<b>LYON</b>	CHU Lyon HCL -Hôpital Edouard Herriot
	<b>ST PRIEST EN JAREZ</b>	CRTH CHU de St Etienne - Hôpital Nord