omedit ILE DE FRANCE

JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

Facteur von Willebrand + Facteur VIII humains

Nom commercial :

VONCENTO®

OMEDIT IDF 2019

Version : 7

Création : Octobre 2014
Révision : Juin 2019

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 lorsque le traitement par la **desmopressine** (DDAVP) **seule** est **inefficace** ou **contre-indiqué**.

AMM européenne	■ 12/08/2013 ; 31/07/2015 (extension AMM : prophylaxie des épisodes hémorragiques ; extension à la population pédiatrique « quel que soit l'âge »)
HAS/Avis CT	■ 28/05/2014 ; 08/06/2016 (extension AMM : prophylaxie des épisodes hémorragiques ; extension à la population pédiatrique « quel que soit l'âge »)
Agrément collectivités	■ JO 14/10/2014 ; JO 13/04/2018
Liste en sus	■ JO 22/10/2014 ; JO 13/04/2018

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

Intérêt de santé publique : Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact direct de Voncento® sur la morbimortalité par rapport à celui des autres traitements existants, ni de prédire que Voncento® permettra d'améliorer la couverture du besoin identifié de santé publique. En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de Voncento® sur la santé publique. Il existe des alternatives médicamenteuses chez les patients requérant l'administration conjointe de FVIII + FVW : WILSTART® ou WILFACTIN® + FVIII concentré recombinant ou d'origine plasmatique.

Place dans la stratégie thérapeutique : traitement de substitution de 2ème 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).

► **L'efficacité et les effets indésirables** de Voncento® SP ont été évalués au cours d'une étude de **phase II (étude pivot N°CSLCT-BIO-08-54), non comparative (n=22).** L'efficacité hémostatique, évaluée tous les trois mois, a été considérée **« excellente » ou « bonne »** par l'investigateur chez les 21 patients traités à la demande après un épisode hémorragique. L'efficacité hémostatique a été considérée « excellente » pour 91,6 % des 405 événements de saignements non chirurgicaux évaluables. L'efficacité hémostatique a été considérée « bonne » pour 6,7 % et « modérée » pour 1,7 % de ces événements. Quatre patients, dont 2

adolescents, ont subi une intervention chirurgicale mineure au cours de l'étude : l'analyse de l'efficacité hémostatique à la sortie de l'hôpital pour les cas d'extraction dentaires a été considérée « excellente » pour 2 de ces cas et « bonne » pour le cas restant. Concernant la biopsie du col utérin, l'investigateur a considéré l'efficacité hémostatique « excellente ».
Tous les événements indésirables observés dans l'étude non comparative n'ont **pas été jugés comme graves**, à l'exception d'une aggravation de diabète. Aucun patient n'est sorti de l'étude en raison d'un événement indésirable. Le profil de tolérance chez les quatre patients adolescents n'était pas différent de celui des patients adultes**.**
Etude CSLCT-BIO-08-52 /patients pédiatriques : multicentrique, en ouvert. Evaluation de l'efficacité de Voncento® et étude pharmacocinétique (données très similaires à celles de la population adulte) chez sujets ≥ 12 ans atteints de la MVW.
Pertinence scientifique : *Mannucci M, 2002, 2004 ; Federici AB et al, 2004, 2005; CHMP 2000, 2005, 2007; Di Michele D et al, 2007 ; Lillicrap D, 2006 ; Makris M et al, 2002 ; Roberts HR et al, 2001 ; Goudemand J, 2007 ; Kallas A. et al, 2001 ;*

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

AMM européenne	■ 12/08/2013
HAS/Avis CT	■ 28/05/2014
Agrément collectivités	■ **Non**
Liste en sus	■ **Non**

SMR insuffisant : Traitement de substitution à visée curative et préventive ; le rapport efficacité/effets indésirables de Voncento® n'est pas établi dans la prise en charge des patients ayant une hémophilie A et ayant développé des inhibiteurs. **La place de Voncento® dans cette indication reste à établir**. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, y compris en cas de survenue d'inhibiteurs.
Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients atteints d'hémophilie A de moins de 12 ans.
Pertinence scientifique : *CHMP 1996, 1999, 2000, 2007; Di Michele D et al, 2007 ; Hay CRM et al, 2006 ; Lillicrap D, 2006 ; Nilsson IM et al, 1992 ; Roberts HR et al, 2001 ; Rapport AFSSAPS. 2006 ; Doncarli A et al, 2006 ; Rothschild C et al, 2013; Kreuz W et al, 1996, 2001 ; Benson G et al, 2012 ; Kallas A. et al, 2001 ; Gensana M.et al, 2001 ; Escuriola Ettingshausen C et al, 2013 ; Battle J, et al, 1999 ; Rocino A.et al, 1999 ;*

Références

Battle J, Lopez MF, Brackmann HH, Gaillard S, Goudemand J, Humbert J, De Moerloose P et al. Induction of immune tolerance with recombinant factor VIII in haemophilia A patients with inhibitors. Haemophilia 1999; 5: 431-435.

Benson G, Auerswald G, Elezovic I, Lambert T, Ljung R et al. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors : expert panel views and recommandations for clinical practice. Eur J Haematol. 2012 ;88(5):371-9.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for Guidance to Assess Efficacy and Safety of Human Plasma-Derived Factor VIII:C and Factor IX:C products in Clinical Trials in Haemophiliacs before and after Authorisation. February 1996, CPMP/198/95.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Core SPC for Human Plasma Derived and Recombinant Coagulation Factor VIII Products - Rev. 1. Draft. 19 July 2007, CPMP/BPWG/1619/1999 rev.1.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Plasma-Derived Factor VIII and IX Products. Draft. 19 October 2000, CPMP/BPWG/198/95 rev.1.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Investigation of Human Plasma-Derived Von Willebrand Factor Products. 17 November 2005. CPMP/BPWG/220/02.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Core SPC for Human Plasma-Derived Von Willebrand Factor. 17 November 2005, CPMP/BPWG/278/02.

Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Investigation of Human Plasma-Derived Factor VIII and IX Products. Draft. 19 July 2007, CPMP/BPWG/198/95 rev.2.

Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. **Rapport AFSSAPS. 2006**.

Di Michele D. Immune tolerance therapy for factor VIII inhibitors: moving from empiricism to an evidence-based approach. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007;5(Suppl 1):143-150.

Doncarli A, Demiguel V, Ghez M, Doussin A et al. Premier état des lieux du suivi de la population hémophile en France (cohorte Francecoag), 1994-2005. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2006;39

Escuriola Ettingshausen C, Kreutz W. A review of immune tolerance induction with HAEMATE® P in haemophilia A. Haemophilia 2013 Oct 24. doi: 10.1111/hae.12288

Federici AB Mazurier C, Berntorp E et al. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. Blood 2004; 103 (6): 2032-2038.

Fay PJ. Factor VIII structure and function. Thrombosis and Haemostasis. 1993;70:63-67.

Federici AB. Management of von Willebrand disease with factor VIII/von Willebrand factor concentrates: results from current studies and surveys. Blood Coagulation. 2005;16(Suppl 1):S17- S21.

Gensana M.et al. Influence of von Willebrand factor on the reactivity of human factor VIII inhibitors with factor VIII. Haemophilia 2001;7 :369-374.

Goudemand J. Inhibitor development in haemophilia A: the role of von Willebrand factor/factor VIII concentrates. Haemophilia 2007;13(suppl.5):47-51.

Hay CRM, Brown S, Collins C, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. British Journal of Haematology. 2006;133:591-605.

Kallas A. et al. von Willebrand factor in factor VIII concentrates protects against neutralization by factor VIII antibodies of haemophilia A patients. Haemophilia 2001;7:375-380.

Kreuz W, Mentzer D, Auerswald G, Becker S, Joseph-Steiner J. Successful immune tolerance therapy of F VIII-inhibitor in children after changing from high to intermediate purity F VIII concentrate (abstr). Ann Hematol 1996; 72:A85.

Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G et al. Immune tolerance induction (ITI) in haemophilia A with inhibitors: the choice of concentrate affecting success. Haematologica 2001; 86(Suppl. 4): 16-20.

Lillicrap D. The Role of Immunomodulation in the Management of Factor VIII Inhibitors. Hematology. 2006;1:421-425

Makris M, Colvin B, Gupta V, et al. Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's disease. Thromb Haemost. 2002;88(3):387-388

Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. Thrombosis and Haemostasis. 2002;88:378-379.

Mannucci M. Treatment of von Willebrand's disease. N Engl J Med 2004 ; 351(7): 683-694.

Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. Journal of Internal Medicine. 1992;232:25-32.

Roberts HR, Monroe DM, III, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. In: Beutler E et al (eds). Williams Hematology (6th edition). New York: McGraw-Hill; 2001. pp1409-1434.

Rocino A.et al. Successful immune tolerance treatment with monoclonal or recombinant factor VIII concentrates in high responding inhibitor patients. Vox Sang 1999;77(Suppl. 1) :65-69.

Rothschild C, D'Oiron R, Borel-Derlon A, Gruel Y, Navarro R, Negrier C. Use of Haemate P as immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A who failed previous induction attempts: a multicentre observational study. Haemophilia 2013; 19: 281-286.