JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

Facteur VIII recombinant Octocog alfa

Nom commercial :

ADVATE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 12

Création : Mai 2005
Révision : Février 2020

MEDICAMENT DERIVE DU SANG

Indications AMM

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advate-epar-product-information_fr.pdf

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

AMM européenne ■ 02/03/2004, 21/12/2004 (extension chez les enfants < 6 ans)
Avis HAS/CT ■ 16/06/2004, 18/01/2006 (< 6 ans)
Agrément aux collectivités ■ JO 09/08/2012 ; JO 09/06/2015 ; JO 22/09/2015 ; JO 15/08/2017
Liste en sus ■ JO 10/05/2005 ; JO 24/08/2012 ; JO 22/09/2015

SMR important. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est élevé. Advate® est un médicament de première intention. Il existe des alternatives.
ASMR V : pas d'amélioration du SMRE par rapport aux autres facteurs VIII recombinants. Facteur VIII recombinant produit sans addition de protéines animales ou humaines. Cette amélioration de production concerne des risques potentiels et entre dans le cadre d'une mesure de précaution et non de la réduction d'un risque mesuré.

Pertinence scientifique :
► **Etude 069901 (2004),** ouverte, multicentrique et non contrôlée évaluant la prophylaxie ayant inclus 107 patients hémophiles précédemment traités par FVIII, âgés de plus de 10 ans et ayant déjà au moins 75 jours d'exposition à ADVATE. La qualité de la réponse hémostatique a été jugée excellente/bonne dans 439 (86%) cas et modeste dans 61 (12%) des cas.
► **Analyse intégrée** de 6 études ayant évalué l'efficacité d'Advate chez les patients atteints d'hémophilie A (n=234) (Shapiro A et al. 2009)
► **EMA PRAC (05/2016)** : Résultats d'une Meta-analyse sur le risque de développement d'inhibiteurs chez les patients traités par FVIII recombinants Advate®, Kogenate®, Helixate®, Refacto®. 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 FVIII chez les patients naïfs. Cependant, une tendance apparaît pour un risque plus élevé de développement d'anticorps pour KOGENATE par rapport à ADVATE.

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, POUR LESQUELS UN EXAMEN RAPIDE DE LA LITTERATURE A ETE REALISE A UN TEMPS T

- **Hémophilie A** (déficit congénital en facteur VIII) : **traitement de l'inhibiteur par induction d'un état de tolérance immune.**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ **PNDS « Hémophilie » 2019**

L'indication octroyée par l'AMM des FVIII concernant l'induction d'un état de tolérance immune en cas d'apparition d'un inhibiteur est spécifiée **uniquement dans l'indication de FACTANE®.**

Cette indication est hors AMM/hors Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) **pour toutes les autres spécialités pharmaceutiques de facteurs VIII actuellement commercialisées en France.**

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

■ **RBU 08/2008 (Ex-PTT)**

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.

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 en 2008 reposait sur des études non comparatives. Les alternatives thérapeutiques étaient en 2008 moins efficaces pour prévenir le développement de l'arthropathie hémophilique et l'ITI évite des interventions orthopédiques particulièrement onéreuses chez un patient avec inhibiteur.
Pertinence scientifique : *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).*

- Prévention et traitements des accidents hémorragiques en situation chirurgicale et obstétricales chez les conductrices d'hémophilie A à taux bas de facteur VIII, quand la réponse à la Desmopressine est jugée insuffisante ou n'a pu être testée

Considéré comme faisant partie de l'AMM ■ **RBU AFSSAPS 08/2008**
Pertinence scientifique : Giangrande PLF, 1998; Ross J, 2000.
■ **PNDS « Hémophilie » 2019**

- Maladie de Willebrand en association au 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.

Considéré comme faisant partie de l'AMM ■ **RBU AFSSAPS 08/2008**
RCP Advate® : le 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.

■ **PNDS « Maladie de Willebrand » 2018**

La première injection de Wilfactin® seule ne peut corriger immédiatement le taux de FVIII:C. Par conséquent si le taux initial du FVIII:C du patient se situe en dessous du seuil critique

(40%) dans toutes les situations où une correction rapide de l'hémostase est nécessaire (traitement d'une hémorragie en particulier des tissus mous, procédure invasive en urgence) il est nécessaire d'administrer du Facteur VIII, immédiatement après la première injection de VWF, afin de parvenir rapidement à un taux de FVIII:C suffisant pour assurer l'hémostase. Cependant si une élévation immédiate du taux de FVIII:C n'est pas indispensable (procédure invasive programmée par exemple) ou si le taux de base est suffisant pour assurer l'hémostase, l'injection complémentaire de Facteur VIII n'est pas nécessaire.

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

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ RBU 08/2008 : Situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque

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. 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 n'existait en 2008 aucune alternative thérapeutique documentée dans cette situation. Toutefois il peut être 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). **En 2008, quelques cas rapportés dans la littérature de malades de ce type traités par FVIII recombinants**.

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

■ PNDS « Maladie de Willebrand » 2018

Certains concentrés de FVIII (recombinant) peuvent être utilisés seuls pour traiter des patients atteints de MW de type 3 qui ont développé un allo anticorps anti VWF : dans cette situation en effet, l'injection de concentrés en VWF (d'origine plasmatique) est non seulement inefficace (neutralisation par les anticorps) mais susceptible en outre de provoquer des réactions anaphylactiques ou anaphylactoides ; il peut alors être utile dans certaines circonstances (par exemple procédure invasive) de traiter ces malades par un concentré de FVIII recombinant ne contenant aucune molécule de VWF même à l'état de trace (**ce qui n'est pas le cas pour Advate®,** mais qui est le cas des FVIII Kovaltry®, Helixate-Nexgen®, Refacto AF®, Nuwiq®, Novoeight®) pour échapper à l'effet neutralisant des anticorps et permettre au moins une correction du déficit en FVIII, comme cela a été rapporté dans quelques cas.

- Maladie de Willebrand acquise sévère

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ RBU 08/2008 : Situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque

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 anamnestique 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

Batorova A, Martinowitz U, Continuous infusion of coagulation factors, Haemophilia, 2002, 8:170-177.

Boyer-neumann C, Dreyfus M, Wolf M et al, Multi-therapeutic approach to maange delivey in an alloimmunized patient with type 3 von Willebrand disease.2003; 1: 190-192

Brackmann H H, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors-twenty years Bonn protocol, Vox sang 1996, 70(1): 30-35.

Carcao M D, Aledort L, Prophylactic factor replacement in hemophilia, Blood Reviews 2004; 18: 101-113.

Centre de Référence de la Maladie de Willebrand. Protocole National de Diagnostic et de Soins – Maladie de Willebrand – 2018

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

COMETH, Recommandations prophylaxie primaire- mai 2002 - Prophylaxie primaire de longue durée débutée précocement et progressivement intensifiée pour les enfants hémophiles A sévères.

Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-navarro F, Villar A. Acquired haemophilia : review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors, Brit J Haematol 2003, 121 : 21-35.

Di Michele D M and Kroner B L. The north American immune tolerance registry: practices, outcomes, outcome predictors, Thromb Haemost, 2002, 87: 52-57.

Di Michele D M. Immune Tolerance: a synopsis of the international experience, Haemophilia 1998, 4: 568-573.

Franchini M, Gandini G, Giuffrida A et al, 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 et al, Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995, Haemophilia, 1999, 5: 32-39.

Giangrande PLF, Management of pregnancy in carriers of haemophilia, Haemophilia, 1998, 4:779-784.

Groupe de Recherche et d'Etudes de l'Hémophilie du Centre et de l'Ouest (GREHCO), Le traitement de l'hémophilie, 2ème Édition, Flammarion, 53-54.

Lenk H and the Study Group of German Haemophilia Centres, the German National Immune Tolerance Registry, 1997 Update, Vox Sang, 1999, 77(suppl 1):28-30

Lévesque H, Borg J Y, Bossi P et al, L'hémophilie acquise : approches diagnostiques et thérapeutiques actuelles, Rev Méd Interne, 2001, 22 :854-66.

Mannucci PM, Tamaro G, Narchi G et al, 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.

Mariani G and Kroner B, International immune tolerance registry, 1997 update, Vox Sang 1999, 77(1): 25-27.

Mauser-Bunschoten E P, Nieuwenhuis H K, Roosendaal G et al, Low-dose immune tolerance induction in hemophilia, Blood 1995, 86(3): 983-988.

Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann H, Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the Bonn protocol: predictive parameter for therapy duration and outcome,Vox sang 1999, 77(sup 1): 49-54.

Ross J, Perspectives of haemophilia carriers, Haemophilia, 2000, 6(suppl 1):41-45

Rothschild C, Efficacité d'un traitement par concentrés de facteur VIII « Purs » dans deux cas de maladie de Willebrand sévère avec allo-anticorps. Hematology and cell therapy, 1996 ; 1: 102.

Shapiro A, Gruppo R, Pabinger I et al. Integrated analysis of safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) from six clinical studies in patients with hemophilia A. Expert Opin Biol Ther. 2009 Mar;9(3):273-83.

Schulman S. Continuous infusion. Haemophilia, 2003, 9:368-375.

Wight J, Paisley S and Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review, Haemophilia 2003, 9: 436-463.