

**MEDICAMENT DERIVE DU SANG**

**INDICATION AMM**

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/afstyla-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/afstyla-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** ■ 04/01/2017

**Avis HAS/CT** ■ 05/07/2017

**SMR important / ASMR V**

*Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, la Commission considère qu'Afstyla® fait partie des FVIII de première intention pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie A.*

**Agrément aux collectivités** ■ JO 23/01/2018

**Liste en sus** ■ JO 23/01/2018

**Pertinence scientifique :**

**Etude 1001** (Mahlangu, 2016) de phase I/III, multicentrique, en ouvert, croisée, non randomisée chez les adolescents et adultes âgés d'au moins 12 ans atteints d'une forme sévère d'hémophilie A et préalablement traités par un autre FVIII (n=174). Les critères principaux de jugement d'**efficacité** ont été :

- **Traitement des épisodes hémorragiques** : taux de succès du traitement, défini par une efficacité hémostatique qualifiée de « excellente » ou « bonne » sur une échelle à 4 niveaux. Le taux de succès du traitement a été de 92 % chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

- **En prophylaxie** : taux annualisé d'hémorragies spontanées (TAHS). En prophylaxie au long cours, le taux annualisé d'épisodes hémorragiques médian a été de 1,14 (0,0 ; 4,2) (taux moyen 3,11 ±5,04) avec un taux annualisé médian d'hémorragies spontanées de 0,0 (0,0 ; 2,4) (taux moyen 2,10 ±4,76).

- **En prophylaxie péri-opératoire** : taux de succès du traitement défini par une efficacité hémostatique qualifiée d'« excellente » ou « bonne » sur une échelle à 4. En prévention des saignements au décours d'une chirurgie, l'efficacité hémostatique d'Afstyla® a été jugée bonne ou excellente lors des 16 procédures chirurgicales réalisées.

- **Etude 3002** : phase III, internationale, multicentrique, non randomisée, réalisée en ouvert chez des enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'une forme sévère d'hémophilie A et préalablement traités par un autre FVIII. (n=83). Le taux de succès du traitement, défini par une efficacité hémostatique jugée « excellente » ou « bonne » est de 96 %. Le TAH médian a été de 3,69 (0,0 ; 7,20) (taux moyen 5,22 ± 5,55).

**SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, POUR LESQUELS UN EXAMEN RAPIDE DE LA LITTÉRATURE 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

- 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

**■ 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.

**■ 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.

**Références bibliographiques**

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 déficits constitutionnels en protéines de la coagulation. Protocole National de Diagnostic et de Soins – Hémophilie. 2019 – Version n°3.

Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rVIIISingleChain: results of a phase I/III multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 2016;128(5):630-7.

CSL Behring LLC. CSL627\_3002 Clinical study report. A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A.