

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

Facteur IX de coagulation humain

Nom commercial :

**BETAFACT[®], MONONINE[®],
OCTAFIX[®]**

MEDICAMENT DERIVE DU SANG

OMEDIT IDF 2020

Version : 2

Création : Mars 2017
Révision : Janvier 2020

INDICATION(S) AMM

BETAFACT[®] : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62361438&typedoc=R&ref=R0333719.htm>
MONONINE[®] : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61145900&typedoc=R&ref=R0340271.htm>
OCTAFIX[®] : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69128244&typedoc=R&ref=R0326198.htm>

- Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

AMM ■ Betafact[®] 50 UI/ml : 24/03/1995 (500 et 1000 UI), 22/12/1998 (250 UI) ; 100 UI/ml : 19/03/2009 // Mononine[®] 08/07/1996 // Octafix[®] 23/01/2003
Avis HAS/CT ■ Betafact[®] 20/12/1995 ; [24/06/2009](#) // Mononine[®] 08/12/2004 // Octafix[®] 07/05/2003 ; [03/09/2008](#)
→ **SMR important, ASMR V**

- Prévention et traitement des accidents hémorragiques en situation chirurgicale et obstétricale chez les conductrices d'hémophilie B à taux bas de facteur IX.

AMM ■ Considéré comme faisant partie de l'AMM ([RBU AFSSAPS 08/2008](#))
■ **PNDS « Hémophilie » 2019**
L'AMM comprend **le traitement à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile sans inhibiteur**, le traitement de l'accident hémorragique **ou** de la chirurgie **chez l'hémophile B avec inhibiteur** dont le titre est **inférieur à 5 UB** (Unités Bethesda), la **prophylaxie** à court, moyen et long terme ainsi que le **traitement des conductrices d'hémophilie à taux de FIX bas**.
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

Ex-Protocole Thérapeutique Temporaire

<http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2016/11/RBU-ANSM-07.2012.pdf>

- Induction d'un état de tolérance immune (ITI) 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 Hémophilie.

Ex-PTT ■ [RBU 08/2008](#)

La réponse à l'ITI apparaît moins bonne que dans l'hémophilie A, et la décision d'un tel traitement doit donc être argumentée.

L'administration de facteur IX lors d'une ITI peut être compliquée par des réactions anaphylactiques associées parfois à des manifestations thrombotiques ou à un syndrome néphrotique.

L'utilisation d'un protocole de tolérance immune avec de fortes doses de FIX, associé à une immunoadsorption de l'anticorps si le titre initial est > 10 UB, à des immunoglobulines IV et

à du cyclophosphamide (protocole type Malmö), permettrait une meilleure efficacité de l'ITI et de réduire le risque de syndrome néphrotique.

Les recommandations britanniques, espagnoles, allemandes, italiennes ainsi que des revues de la littérature rejoignent les conclusions du rapport Afssaps (2006) sur le développement des inhibiteurs et la prise en charge chez les patients hémophiles traités par facteur VIII ou IX d'origine plasmatisque ou recombinante. Ce rapport indique qu'il faut envisager l'induction d'une tolérance immune (ITI) chez tout patient ayant une hémophilie B sévère avec inhibiteur anti-FIX confirmé.

Pertinence scientifique :

Le niveau de preuve repose sur des études non comparatives.

UKHCDO (2000) ; Haya (2001) ; Gringeri (2005) ; Mariani (1994, 1999) ; DiMichele (1999 et 2002) ; Soto (2004) ; Suzuki (2003) ; Afssaps (2006) ; Berntop (2003) ; Ehrenforth (1992) ; Freiburghaus (1999) ; Hay (2000, 2002 et 2006) ; Lenk (1999 et 2000) ; Ljung (1992) ; Nilsson (1993 et 1995) ; Tengborn (1998).

Références

Afssaps. 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

Berntop E. The Malmö immune tolerance experience in hemophilia B. *Haematologica* 2003; 88: 71-74.

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

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.

Ehrenforth. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594-598.

Freiburghaus C, Berntop E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg B, Nilsson IM. Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995. *Haemophilia*. 1999 Jan; 5(1):32-9.

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, Keeling 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.

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.

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.

Nilsson. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. Thromb Haemost 1993; 70: 56-59.

Nilsson IM, Berntorp E, Rickard KA. Results in three Australian haemophilia B patients with high-responding inhibitors treated with the Malmö model. Haemophilia 1995; 1: 59-66.

Soto I, Vicente JM, Corte JR, Urgellés MF, Pinto CR. Successful induction of immune tolerance with FIX recombinant in a patient with haemophilia B with inhibitor. Haemophilia 2004; 10: 401-404

Suzuki N, Watanabe J, Kudoh T, Hori T, Hatakeyama N, Mizue N, Oda T and Tsutsumi H. Successful induction of immune tolerance in a patient with haemophilia B with inhibitor. Haemophilia 2003; 9: 340-342.

Tengborn L, Berntorp E. Continuous infusion of factor IX concentrate to induce immune tolerance in two patients with haemophilia B. Haemophilia 1998; 4: 56-59.