

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

**OCTOCOG ALFA**

Nom commercial :

**KOVALTRY®**

**MEDICAMENT DERIVE DU SANG**

OMEDIT IDF 2020

Version : 4

Création : Mai 2017  
Révision : Février 2020

### INDICATION AMM

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003825/WC500202781.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003825/WC500202781.pdf)

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

**AMM européenne**

■ 18/02/2016

**Avis HAS/CT**

■ 14/12/2016 ; 22/11/2017 (3 nouvelles présentations)

**Agrément aux collectivités**

■ JO 30/12/2016 ; JO 12/04/2018 (3 nouvelles présentations)

**Liste en sus**

■ JO 14/04/2017 ; 12/04/2018 (inscriptions 6 présentations) ; JO 17/05/2018

(radiation 3 anciennes présentations)

**SMR important / ASMR V**

Kovaltry® est un facteur VIII recombinant de 3ème génération.

**Place dans la stratégie thérapeutique :** Au vu des données cliniques disponibles et des incertitudes actuelles concernant le risque d'inhibiteurs chez les patients hémophiles sévères non préalablement traités, la Commission considère que Kovaltry® est un traitement :

- de première intention chez les patients hémophiles A préalablement traités et chez les patients atteints d'une forme mineure ou modérée d'hémophilie non préalablement traités ;
- de dernière intention chez les patients atteints d'hémophilie A sévère non préalablement traités.

**Pertinence scientifique :**

3 études cliniques non comparatives ont évalué Kovaltry® chez des patients préalablement traités par FVIII et atteints d'une forme sévère d'hémophilie A :

► **2 études de phase III** en prophylaxie à long terme et dans le cadre d'une chirurgie programmée, l'une chez des adultes et des adolescents âgés de plus de 12 ans pendant 1 an (étude LEOPOLD I, n=62) (*Saxena et al. 2016*), l'autre chez des enfants de moins de 12 ans pendant 6-8 mois (étude LEOPOLD Kids – partie A, n=51) (*Ljung et al. 2016*). L'étude LEOPOLD I comportait une phase d'extension d'un an supplémentaire (LEOPOLD I Extension, n=55/61) ;

► **1 étude de phase II-III**, ayant comparé Kovaltry® en prophylaxie long terme versus traitement à la demande chez des adultes et des adolescents âgés de plus de 12 ans pendant 1 an (étude LEOPOLD II, n=83) (*Kavakli et al. 2015 ; Fujii et al. 2017*).

En prophylaxie à long terme, KOVALTRY s'est montré efficace pour la prévention des saignements avec des schémas d'administration de 2 à 3 injections par semaine.

En prévention des saignements en cas de chirurgie majeure (n= 10) ou mineure (n=20), le contrôle hémostatique a été jugé bon ou excellent par le chirurgien dans tous les cas.

**SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, POUR LESQUELS UN EXAMEN RAPIDE DE LA LITTÉRATURE A ÉTÉ RÉALISÉ À 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

Fujii T, Hanabusa H, Shima M, Morinaga T, Fukutake K. Analysis of the Japanese subgroup in LEOPOLD II: a phase 2/3 study of BAY 81-8973, a new recombinant factor VIII product. Int J Hematol. 2017 Mar;105(3):280-286. doi: 10.1007/s12185-016-2133-9. Epub 2016 Nov 10.

Kavakli K, Yang R, Rusen L, et al. LEOPOLD II Study Investigators. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). J Thromb Haemost.2015;13(3):360-9.

Ljung R, Kenet G, Mancuso ME, Kaleva V, Rusen L, Tseneklidou-Stoeter D, Michaels LA, Shah A, Hong W, Maas Enriquez M; investigators of the LEOPOLD Kids Trial. BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and

**JUSTIFICATIF**

Dénomination Commune Internationale :

**OCTOCOG ALFA**

Nom commercial :

**KOVALTRY®**

OMEDIT IDF 2020

Version : 4

Création : [Mai 2017](#)  
Révision : [Février 2020](#)

treatment of bleeds in previously treated children with severe haemophilia A: results of the LEOPOLD Kids Trial. Haemophilia. 2016 May;22(3):354-60. doi: 10.1111/hae.12866. Epub 2015 Dec 9.Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, Tsneklidou-Stoeter D, Beckmann H, Yoon M, Maas Enriquez M. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. Haemophilia. 2016 Sep;22(5):706-12. doi: 10.1111/hae.12952. Epub 2016 Jun 24.