

MEDICAMENT DERIVE DU SANG

Indications AMM

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

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

| | |
|---|-----------------|
| AMM européenne | ■ 13/11/2013 |
| <i>NovoEight® peut être utilisé à tout âge.</i> | |
| Avis HAS/CT | ■ 02/04/2014 |
| Agrément aux collectivités | ■ JO 29/07/2014 |
| Inscription liste en sus | ■ JO 22/10/2014 |

SMR important.

ASMR inexistante (V) par rapport aux autres facteurs VIII de coagulation disponibles.

Place dans la stratégie thérapeutique : concentré de facteur VIII de 1^{ère} intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques de l'hémophilie A.

Pertinence scientifique:

Efficacité et tolérance évaluées dans 2 phases III ouvertes, non comparatives, et multicentriques et une étude de suivi :

► **Etude Guardian 1 (3543)** de phases III ouverte, non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement par turoctocog alfa chez les **adultes et adolescents** atteints d'hémophilie A. Résultats : Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques par patient a été de 6,5 par an et un tiers des patients n'ont pas eu d'épisodes hémorragiques. Un succès clinique a été obtenu pour 84,5 % des épisodes hémorragiques.

► **Etude Guardian 3 (3545)** de phases III ouverte, non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement turoctocog alfa pour les **enfants de moins de 12 ans** atteints d'hémophilie A. Résultats : Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques par patient a été de 5,3 et un tiers des patients n'ont pas eu d'épisodes hémorragiques. Un succès clinique a été obtenu pour 94,3 % des épisodes hémorragiques.

► **Etude de suivi Guardian 2 (3568)** / n=189, toujours en cours), pour la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques chez des patients avec une hémophilie A sévère préalablement traités par un autre concentré de facteur VIII et sans antécédent d'inhibiteur. Résultats : un quart des patients n'ont pas eu d'épisodes hémorragiques. Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques par an a été de 3,1 par patient avec toutefois des pourcentages hétérogènes entre classes d'âge. Il en était de même pour les pourcentages de succès cliniques avec un pourcentage moyen de 88,3 %.

► **Efficacité en situation chirurgicale** : Dans l'ensemble de ces études, l'efficacité hémostatique a été évaluée en situation **chirurgicale** pour 16 patients au total et le succès clinique a été de 100 %.

► **Tolérance** : Incidence de survenue d'un inhibiteur nulle dans les deux études Guardian 1 et 3, et dans Guardian 2. Le % de patients avec au moins 1 évènement indésirable lié au turoctocog alfa était de 8 % (principalement **réactions au site d'injection, fièvre et élévation du taux d'enzymes hépatiques**). Aucun des 17 évènements indésirables graves, dont un décès, n'a été rattaché au turoctocog alfa.

► **Etude Guardian 4 (3809)** = efficacité et tolérance du turoctocog alfa chez patients hémophiles A sévères **non préalablement traités** par un concentré de facteur VIII. Cette étude s'inscrit dans le cadre des recommandations de l'EMA.

► **Assessment report EMEA/H/C/002719/0000 (19/09/2013)**

► **HAS guide ALD 2007**

Dénomination Commune Internationale :
Facteur VIII recombinant humain
Turoctocog alfa
Nom commercial :
NOVOEIGHT®

*Doncarli A et al, 2006; Lentz SR et al, 2013 (**guardian 1**); Kulkarni R et al, 2013 (**guardian 3**); Ozelo M. et al, 2014 (**guardian 2**); extension en cours <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00984126?term=NN7008-3543&rank=1>.*

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

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.

Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. European Medicines Agency. 2011.

Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide – Affection Longue Durée. Haute Autorité de Santé. 2007.

Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S et col. Results from a large multinational clinical trial (**guardian 3**) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics, Haemophilia 2013;19:698-705.

Lentz SR, Misgav M, Ozelo M and al. Results from a large multinational clinical trial (**guardian™1**) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. Haemophilia 2013;19:691-97.

Ozelo M. *et al.* Lowering in annualized bleeding rates over time with turoctocog alfa prophylaxis: 3-year interim results of the **guardian™2** extension trial. Oral presentation (FP-M-01) at WFH 2014, 12th May 2014.