

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
Facteur VIII de coagulation humain

Nom commercial :
OCTANATE®

OMEDIT IDF 2019

Version : 8

Création : Avril 2007
Révision : Novembre 2019

MEDICAMENT DERIVE DU SANG

Indication AMM

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227895.htm>

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

AMM par reconnaissance mutuelle

■ 28/02/2006

Avis HAS/CT

■ 04/10/2006 / 04/07/2007 (utilisation chez l'enfant) /

02/12/2015 / (nouvelles présentations)

SMR Important. Le traitement des déficits en facteur VIII de coagulation peut être curatif (traitement des saignements) ou préventif (avant une intervention chirurgicale) ou prophylactique (obtention d'un taux résiduel suffisant permettant de prévenir les hémorragies spontanées). Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. Il s'agit d'un traitement de première intention.

ASMR V: Pas d'amélioration du SMR par rapport aux autres concentrés de facteurs VIII disponibles.

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

■ **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 jusqu'à 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 traitement des accidents hémorragiques en situation chirurgicale et obstétricale chez les conductrices d'hémophilie A à taux bas de facteur VIII, quand la réponse à la desmopressine (Minirin®) est jugée insuffisante ou n'a pu être testée.

Considéré comme faisant partie de l'AMM

■ RBU 08/2008

Pertinence scientifique : (Giangrande PLF, 1998; Ross J, 2000)

■ [PNDS « Hémophilie » 2019](#)

- Maladie de Willebrand en association au Wilfactin® (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 08/2008

RCP Factane® : ce médicament ne contient pas de facteur Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de 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.

Références

- ANSM. Rapport. 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/ec94eda837a7c67a8f8aaa130b9f211dc.pdf
- Battle. Induction of immune tolerance with recombinant factor VIII in haemophilia A patients with inhibitors. Haemophilia 1999; 5: 431-435.
- Boyer-neumann C, Dreyfus M, Wolf M, Veyradier A and Meyer D. Multi-therapeutic approach to manage delivery in an alloimmunized patient with type 3 von Willebrand disease. 2003; 1: 190-192

- Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors- twenty years “Bonn protocol”. *Vox Sanguinis* 1996; 70 (suppl1): 30-35.
- Brackmann HH. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high-responder. *Lancet* 1977; 2: 933.
- Brackmann HH, Lenk H, Scharrer I, Auerswald G, Kreuz W. German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. *Haemophilia*. 1999 May;5(3):203-6.
- [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](#)
- 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.
- Franchini M, Gandini G, Giuffrida A, De Gironcoli M, Federici AB. 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, Gunnarsson M, Kjellberg B, Nilsson IM. Tolerance induction using the Malmo treatment model 1982-1995. *Haemophilia*. 1999 Jan; 5(1):32-9.
- Giles. Surveillance for factor VIII inhibitor development in the Canadian Hemophilia A population following the widespread introduction of recombinant factor VIII replacement therapy. *Transfus Sci* 1998; 19: 139-148.
- Gringeri. Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with haemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII Br *J Haematol* 2004; 126: 398-404..
- 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, Kelling 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, Batlle 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.
- Kreuz W, Ehrenforth S, Funk M, Auerswald G, Mentzer D, Joseph-SteinerJ, Beeg T, Klarman D, Scharrer I, Kornhuber B. Immune tolerance therapy in paediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow-up. *Haemophilia* 1995; 1: 24-32.
- Kreuz W, Ettinghausen CE, Auerswald G, Saguer IM, Becker S, Funk M, Heller C, Klarman D, Klingbiel T and the GTH PUP Study Group. *Haematologica* 2003; 88 (suppl9): 17-20.
- 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.
- Lusher J, Abildgaard C, Arkin S, Mannucci PM, Zimmermann R, Schwartz L, Hurst D. Human recombinant DNAderived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: final report on a hallmark clinical investigation.. *J Thromb Haemost*. 2004 Apr;2(4):574-83.

- 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.
- Mannucci PM, Tamaro G, Narchi G, Candotti G, Federici A, Altieri D, Tedesco F. 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.
- Mausser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood*. 1995 Aug 1;86(3.):983-8.
- Nilsson. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. *Thromb Haemost* 1993; 70: 56-59.
- Nilsson. Induction of immune tolerance in patients with haemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide and factor VIII. *N Engl Med* 1988; 318: 947-950.
- Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the 'Bonn Protocol': predictive parameter for therapy duration and outcome. *Vox Sang*. 1999;77 Suppl 1:49-54.
- Orsini F, Rothschild C, Beurrier P, Faradji A, Goudemand J, Polack B. Immune tolerance induction with highly purified plasma-derived factor VIII containing von Willebrand factor in hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *Haematologica*. 2005 Sep;90(9):1288-90.
- Paisley. The management of inhibitors in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia* 2003; 9: 405-417.
- 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.
- Rothschild C, Laurian Y, Satre EP, Borel Derlon A, Chambost H, Moreau P, Goudemand J, Parquet A, Peynet J, Vicariot M, Beurrier P, Claeysens S, Durin A, Faradji A, Fressinaud E, Gaillard S, Guerin V, Guerois C, Pernod G, Pouzol P, Schved JF, Gazengel C. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII : incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thromb Haemost*. 1998 Nov; 80(5):779-83.
- Roussel-Robert. Factor VIII inhibitors development following introduction of B-domain-deleted recombinant factor VIII in four hemophilia A previously treated patients. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2450-2451.
- Scheibel E, Ingerslev J, Dalsgaard-Nielsen J, Stenbjerg S, Knudsen JB. Continuous high-dose factor VIII for the induction of immune tolerance in haemophilia A patients with high responder state: a description of eleven patients treated. *Thromb Haemost*. 1987 Dec 18;58(4):1049-52.
- Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia*. 2003 Jul;9(4):436-63.
- Yee. Factor VIII inhibitors in haemophiliacs: a single-centre experience over 34 years. *Br J Haematol* 1999; 104: 909-914.
- Yee. Is a change of factor VIII product a risk factor for the development of a factor VIII inhibitor? *Thromb Haemost* 1999; 81:852.