

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

**Facteur VIII recombinant  
Moroctocog alfa**

Nom commercial :

**REFACTO AF®**

OMEDIT IDF 2020

Version : 11

Création : Mai 2005  
Révision : Février 2020

### MEDICAMENT DERIVE DU SANG

#### Indications AMM ou considérées comme faisant partie de l'AMM par l'ANSM

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000232/WC500049008.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000232/WC500049008.pdf)  
<http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2016/11/RBU-ANSM-07.2012.pdf>

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

<b>AMM européenne</b>	■ 13/04/1999 ; 06/02/2003 (forme 2000 UI)
<b>Avis HAS / CT</b>	■ 18/06/2003 (forme 2000 UI)
<b>SMR important.</b>	Traitement à visée curative; rapport efficacité/effets indésirables important; médicament de première intention ; il existe des alternatives thérapeutiques.
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ JO15/08/1999 ; JO21/10/2011 ; JO20/07/2017 (changement de laboratoire)
<b>Liste en sus</b>	■ JO28/07/2009 ; JO25/11/2011 ; JO20/06/2013 (250UI)

#### 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

#### ■ **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 jusque 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

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

**Facteur VIII recombinant  
Moroctocog alfa**

Nom commercial :

**REFACTO AF®**

OMEDIT IDF 2020

Version : 11

Création : Mai 2005  
Révision : Février 2020

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).*

**EMA/ EPAR** rev 27 du 16/06/2014 : **Des données relatives à l'induction de tolérance immune (ITI)** ont été recueillies chez des patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. Dans le cadre de l'étude pivot réalisée avec ReFacto chez des PUPs, les données relatives à l'ITI chez 25 patients ont été revues. Parmi ces 25 patients, **20 ont présenté une diminution des titres d'inhibiteurs** en dessous de 0,6 UB, dont 11 sur les 15 patients qui présentaient initialement des titres élevés ( $\geq 5$  UB) et 9 sur les 10 qui présentaient initialement des titres faibles. Parmi les 6 patients qui ont développé des inhibiteurs de faible titre mais qui n'avaient pas bénéficié d'une ITI, 5 ont présenté une diminution similaire de leurs titres. Aucun résultat à long terme n'est disponible.

- 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

**Considéré comme faisant partie de l'AMM**

■ **RBU AFSSAPS 08/2008**

**Pertinence scientifique :** Giangrande PLF, 1998; Ross J, 2000.

■ [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.

**Considéré comme faisant partie de l'AMM**

■ **RBU AFSSAPS 08/2008**

**RCP Advate® :** le médicament ne contient pas de facteur Von Willebrand en quantité pharmacologiquement active, par conséquent il **n'est pas indiqué dans la maladie de Von 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.

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

**Facteur VIII recombinant  
Moroctocog alfa**

Nom commercial :

**REFACTO AF®**

OMEDIT IDF 2020

Version : 11

Création : Mai 2005  
Révision : Février 2020

- Maladie de Willebrand sévère avec allo-anticorps anti-facteur Willebrand, dont le titre élevé ne permet pas l'utilisation de facteur Willebrand

### SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

#### ■ **RBU 08/2008 : Situations hors AMM pour lesquelles**

#### **l'insuffisance des données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque**

Le développement d'un allo anticorps anti VWF chez les patients atteints de Maladie de Willebrand de type 3 (la moins fréquente des formes de maladie de Willebrand constitutionnelle) est un événement particulièrement rare. L'injection de concentrés en facteur Willebrand (notamment sous forme de dérivés plasmatiques) dans cette situation peut entraîner des réactions d'intolérance de type anaphylactique. Il n'existait en 2008 aucune alternative thérapeutique documentée dans cette situation. Toutefois il peut être utile de traiter ces malades par des concentrés en FVIII ne contenant pas de Facteur Willebrand (échappant ainsi à l'effet inhibiteur anti facteur Willebrand) pour élever la concentration en FVIII (en situation chirurgicale notamment). **En 2008, quelques cas rapportés dans la littérature de malades de ce type traités par FVIII recombinants.**

**Pertinence scientifique :** *Rothschild (1996) ; Boyer- Neumann C (2003); Franchini et al. (2008) ; Mannucci (1987).*

#### ■ **PNDS « Maladie de Willebrand » 2018**

Certains concentrés de FVIII (recombinant) peuvent être utilisés seuls pour traiter des patients atteints de MW de type 3 qui ont développé un allo anticorps anti VWF : dans cette situation en effet, l'injection de concentrés en VWF (d'origine plasmatique) est non seulement inefficace (neutralisation par les anticorps) mais susceptible en outre de provoquer des réactions anaphylactiques ou anaphylactoides ; il peut alors être utile dans certaines circonstances (par exemple procédure invasive) de traiter ces malades par un concentré de FVIII recombinant ne contenant aucune molécule de VWF même à l'état de trace (**ce qui n'est pas le cas pour Advate®, mais qui est le cas des FVIII Kovaltry®, Helixate-Nexgen®, Refacto AF®, Nuwiq®, Novoeight®**) pour échapper à l'effet neutralisant des anticorps et permettre au moins une correction du déficit en FVIII, comme cela a été rapporté dans quelques cas.

- Maladie de Willebrand acquise sévère

### SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

#### ■ **RBU 08/2008 : Situations hors AMM pour lesquelles**

#### **l'insuffisance des données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque**

Dans le cas des maladies de Willebrand acquise liées à la présence d'un auto anticorps anti facteur Willebrand ou à un autre mécanisme d'élimination du Facteur Willebrand, il peut aussi être utile de traiter ces malades par des concentrés en FVIII contenant pas ou peu de Facteur Willebrand (échappant ainsi à l'effet inhibiteur anti facteur Willebrand) pour élever la concentration en FVIII (en situation chirurgicale notamment). La présence de quantités très faibles de Facteur Willebrand ne risque pas d'induire un effet de relance anamnétique de l'anticorps chez ces malades (à la distinction de la situation précédente). La totalité des concentrés de FVIII recombinants peuvent ainsi être utilisés dans cette situation.

## Références

- Batorova A, Martinowitz U, Continuous infusion of coagulation factors, Haemophilia, 2002, 8:170-177.  
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 H H, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors-twenty years Bonn protocol, Vox sang 1996, 70(1): 30-35.

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

**Facteur VIII recombinant  
Moroctocog alfa**

Nom commercial :

**REFACTO AF®**

OMEDIT IDF 2020

Version : 11

Création : Mai 2005  
Révision : Février 2020

- Carcao M D, Aledort L, Prophylactic factor replacement in hemophilia, Blood Reviews 2004; 18: 101-113.
- COMETH, Recommandations prophylaxie primaire - mai 2002 - Prophylaxie primaire de longue durée débutée précocement et progressivement intensifiée pour les enfants hémophiles A sévères.
- 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
- Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-navarro F, Villar A. Acquired haemophilia : review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors, Brit J Haematol 2003, 121 : 21-35.
- DiMichele D M and Kroner B L. The north American immune tolerance registry: practices, outcomes, outcome predictors, Thromb Haemost, 2002, 87: 52-57.
- DiMichele D M. Immune Tolerance: a synopsis of the international experience, Haemophilia 1998, 4: 568-573.
- disease and alloantibodies: a case report. Haemophilia, 2008; 14:645-646.
- Franchini M, Gandini G, Giuffrida A, De Gironcoli M, Federici AB. Treatment for patients with type 3 von Willebranddisease and alloantibodies: a case report. Haemophilia, 2008; 14:645-646.
- Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg B M and Nilsson I M. Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995, Haemophilia, 1999, 5: 32-39.
- Giangrande PLF, Management of pregnancy in carriers of haemophilia, Haemophilia, 1998, 4:779-784.
- Groupe de Recherche et d'Etudes de l'Hémophilie du Centre et de l'Ouest (GREHCO), Le traitement de l'hémophilie, 2ème Édition, Flammarion, 53-54.
- Lenk H and the Study Group of German Haemophilia Centres, the German National Immune Tolerance Registry, 1997 Update, Vox Sang, 1999, 77(suppl 1):28-30
- Lévesque H, Borg J Y, Bossi P, Goudemand J, Guillet B, Cabance J, L'hémophilie acquise : approches diagnostiques et thérapeutiques actuelles, Rev Méd Interne, 2001, 22 :854-66.
- 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.
- Mariani G and Kroner B, International immune tolerance registry, 1997 update, Vox Sang 1999, 77(1): 25-27.
- Mauser-Bunschoten E P, Nieuwenhuis H K, Roosendaal G, van den Berg H M,. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia, Blood 1995, 86(3): 983-988.
- Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann H H. 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.
- Ross J, Perspectives of haemophilia carriers, Haemophilia, 2000, 6(suppl 1):41-45
- 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, Fiks Sigaud M, Torchet MF, Gazengel C, Fressinaud E. Efficacité d'un traitement par concentrés de FVIII“purs” dans deux cas de maladie de Willebrand sévère avec allo-anticorps. Hematology et cell therapy, 1996, 38, 1, 102 abst.
- Schulman S. Continuous infusion. Haemophilia, 2003, 9:368-375.
- Wight J, Paisley S and Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review, Haemophilia 2003, 9: 436-463.