

Source : RCP FACTANE® 100UI/ml et 200UI/ml (version 01/06/21)

Indications AMM

- Hémophilie A** (déficit congénital en FVIII) : **traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale** chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII.

Le traitement peut être poursuivi chez les patients qui développent un inhibiteur du facteur VIII (anticorps neutralisant) à un taux inférieur à 5 unités Bethesda (UB) si la réponse clinique persiste avec une augmentation du taux de facteur VIII circulant.

AMM nationale	■ 30/12/1994 (100 UI/ml), 02/07/2013 (200 UI/ml)
Avis HAS/CT	■ 08/12/2004 (100 UI/ml) ; <u>16/10/2013</u> (200 UI/ml)
Liste en sus	■ 10/05/2005 (100 UI/ml) ; <u>24/12/2013</u> (200 UI/ml)
Agrément aux collectivités	■ <u>24/12/2013</u> (200 UI)

SMR important. Le déficit en facteur VIII est une **affection congénitale**. L'hémophilie A est responsable d'hémorragies sévères qui peuvent engager le pronostic vital. Les facteurs VIII plasmatiques et recombinants ont démontré leur efficacité. Il existe des alternatives thérapeutiques.

ASMR V (inexistante) pour le dosage à 200UI/ml, par rapport aux autres présentations déjà inscrites.

► **PNDS « Hémophilie » 2019**

- Hémophilie A** (déficit congénital en FVIII) : **traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune.**

AMM nationale	■ 04/07/2006 (extension, 100 UI/ml), 02/07/2013 (200 UI/ml).
Avis HAS/CT	■ <u>28/03/2007</u> (100 UI/ml) ; <u>16/10/2013</u> (200 UI/ml)
Liste en sus	■ 10/05/2005 (100 UI/ml) ; <u>18/12/2013</u> (200 UI/ml)
Agrément aux collectivités	■ <u>18/12/2013</u> (200 UI)

SMR important = Pour les patients développant des inhibiteurs anti-facteurs VIII, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de Factane® sur la morbi-mortalité par rapport à celui des autres traitements existants (notamment Novoseven et Feiba). Maintien d'un SMR important pour le nouveau dosage de Factane® (200 UI/mL) dans les indications de l'AMM

ASMR (sans chiffrage en 2007) : Confirmation de sa place dans la stratégie thérapeutique. C'est un moyen thérapeutique utile pour l'ITI des patients ayant développé des inhibiteurs après traitement par FACTANE. // **ASMR V** (inexistante) pour le dosage à 200UI/ml, par rapport aux autres présentations déjà inscrites (complément de gamme).

Pertinence scientifique :

► **AFSSAPS Rapport public d'évaluation (02/04/2007)** : Extension d'indication en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé favorable sur la base des résultats de l'étude rétrospective de l'incidence des Ac inhibiteurs anti-FVIII chez les hémophilies A sévères (FVIII<1%) non préalablement traités (PUPs) et ayant reçu le Facteur VIII-LFB de 1988 à 2001, ainsi que de l'analyse intermédiaire de l'étude post AMM de tolérance et d'efficacité des fractions coagulantes, Factane, Betafact, Wilfactin/Wilstart, portant sur l'étude de tolérance et d'efficacité de Factane administré pour induction de tolérance immune chez des patients ayant développé un inhibiteur du FVIII.

► **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 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 AFSSAPS 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 AFSSAPS 08/2008

RCP FACTANE® : cette préparation ne contient pas de facteur Von Willebrand en quantité pharmacologiquement active → **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.

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

- 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 RÉFÉRENTIEL

■ RBU AFSSAPS 08/2008

L'administration de facteurs VIII dans cette **situation doit être discutée au cas par cas et conduite par un centre de traitement spécialisé dans le traitement des maladies hémorragiques sous couvert de l'avis du centre national de référence de la Maladie de Willebrand.** Toute prescription, par exception, devra être justifiée dans le dossier médical du patient. 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. Moins de 5 patients par an sont concernés par cette situation en France. 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. En l'absence d'alternatives, 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). Il existe ainsi 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®, Nuwq®, 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 AFSSAPS 08/2008

L'administration de facteurs VIII dans cette situation doit être discutée au cas par cas et conduite par un centre de traitement spécialisé dans le traitement des maladies hémorragiques sous couvert de l'avis du centre national de référence de la Maladie de Willebrand. Toute prescription, par exception, devra être justifiée dans le dossier médical du patient. 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 (Kogenate®, Helixate®, Refacto®, Recombinate® et Advate®).

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.
- Carcao M D, Aledort L, Prophylactic factor replacement in hemophilia, Blood Reviews 2004; 18: 101-113.
- 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
- COMETH, Recommandations prophylaxie primaire - mai 2002 - Prophylaxie primaire de longue durée débutée précocement et progressivement intensifiée pour les enfants hémophiles A sévères.
- 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.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
**Facteur VIII de coagulation
humain**
Nom commercial :
FACTANE®

OMEDIT IDF 2022

Version : 14

Création : Mai 2005
Révision : Janvier 2022

- 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 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.
- Mausser-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.