

**MEDICAMENT DERIVE DU SANG**

**RCP Nuwiq®**

**INDICATION AMM**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/002813/WC500179340.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002813/WC500179340.pdf)

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

<b>AMM européenne</b>	■ 22/07/2014 (250 UI, 500UI, 1000UI, 2000UI) ; 06/04/2018 (2500UI, 3000UI, 4000UI) ; 06/01/2022 (1500UI)
<b>Avis HAS/CT</b>	■ 22/07/2015 (250 UI, 500UI, 1000UI, 2000UI) ; 13/06/2018 (2500UI, 3000UI, 4000UI) ; 20/04/2022 (1500 UI)
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ JO 11/02/2016 (250 UI, 500UI, 1000UI, 2000UI) ; JO 26/10/2018 (2500UI, 3000UI, 4000UI)
<b>Liste en sus</b>	■ JO 11/02/2016 (250 UI, 500UI, 1000UI, 2000UI) ; JO 26/10/2018 (2500UI, 3000UI, 4000UI)

**SMR important / ASMR V**

NUWIQ® est un nouveau concentré de FVIII recombinant à domaine B tronqué. Le processus de sécurisation virale comporte une nanofiltration et un traitement Solvant/Détergent S/D. Il s'agit du premier facteur VIII recombinant produit sur cellules hôtes d'origine humaine (cellules rénales embryonnaires humaines HEK 293 F). Ces cellules sont classées A selon la classification ICHQ5A5 à savoir le niveau le plus élevé en termes de sécurité virale. Aucun produit d'origine animale ou humaine n'est ajouté au cours du procédé de fabrication ou au médicament final (*Winge et al. 2015*).

**Pertinence scientifique :**

- ▶ **EMA/765710/2017 (Novembre 2017) : Revue relative aux FVIII autorisés**, dans le cadre de l'article 31 (saisine déclenchée par l'UE en lien avec les données de qualité, sécurité ou efficacité d'un médicament ou d'une classe de médicaments) → principale conclusion : pas de preuve claire et cohérente de la différence de risque de développement d'inhibiteurs entre les classes (cf également [Assessment report EMA/763977/2017 PRAC](#)).
- ▶ **2 études pivots de phase III** ouvertes, non comparatives, multicentriques, l'une ayant évalué NUWIQ® chez des adultes de 18 à 75 ans entre juin 2010 et janvier 2012 (**GENA-08, N=32**) (*Lissitchkov et al. 2015*), l'autre chez des enfants de 2 à 12 ans entre décembre 2010 et novembre 2012 (**GENA-03, N=59**) (*Klukowska et al. 2015*) ;
- ▶ **1 étude monocentrique de phase III** non comparative et sa phase de suivi (**GENA-09 et GENA-04**), menées en Russie dans une population peu représentative de la population des hémophiles A suivis en France (forme évoluée d'arthropathie, lourds antécédents d'épisodes hémorragiques et traitement sous-optimal), ayant évalué NUWIQ® chez des adultes.
- ▶ **1 étude de phase II** ouverte de pharmacocinétique (**GENA-01, N=22**) (*Tiede et al. 2015*) ayant évalué NUWIQ® chez des adolescents et des adultes âgés entre 12 et 65 ans sans prophylaxie à long terme.
- ▶ **1 étude de phase IIIb** prospective, multicentrique, ouverte sur l'efficacité et l'innocuité d'une **prophylaxie personnalisée** avec Nuwiq® chez **66 adultes** ayant déjà été traités pour une hémophilie A sévère (*Lissitchkov et al. 2017*).
- ▶ **1 étude de phase IIIb** (**GENA-13**) prospective, multicentrique (extension de l'étude GENA-03 dans laquelle des enfants âgés de 2 à 12 ans atteints d'hémophilie A sévère ont reçu une prophylaxie Nuwiq® pendant ≥6 mois). GENA-13 a examiné la tolérabilité, l'immunogénicité et l'efficacité à long terme de la prophylaxie par Nuwiq® chez les enfants (n=49) (*Klukowska et al. 2016*).

**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 chez les patients ayant développé un allo anticorps anti-VWF.**

■ **PNDS « Maladie de Willebrand » 2021**

Les thérapeutiques susceptibles d'être utilisées chez le patient atteint de MW de type 3 qui a développé un allo anticorps anti-VWF (FVIII recombinant, FVII activé recombinant) sont actuellement considérées par l'ANSM et la HAS comme des situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Les indications sont à discuter au cas par cas en recueillant dans la mesure du possible l'avis du centre de référence, et la décision doit être consignée dans le dossier du patient.

**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
- Klukowska, A., T. Szczepański, V. Vdovin, S. Knaub, M. Jansen, et R. Liesner. 2015. « Novel, Human Cell Line-Derived Recombinant Factor VIII (Human-Cl rhFVIII, Nuwiq®) in Children with Severe Haemophilia A: Efficacy, Safety and Pharmacokinetics ». *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, septembre. doi:10.1111/hae.12797.
- Klukowska, A., T. Szczepański, V. Vdovin, S. Knaub, M. Jansen, et R. Liesner. (2016), Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq®) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Haemophilia*, 22: 232-239. doi:10.1111/hae.12797
- Lissitchkov, T., K. Hampton, M. von Depka, C. Hay, S. Rangarajan, E. Tuddenham, K. Holstein, et al. 2015. « Novel, Human Cell Line-Derived Recombinant Factor VIII (human-Cl rhFVIII; Nuwiq®) in Adults with Severe Haemophilia A: Efficacy and Safety ». *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, août. doi:10.1111/hae.12793.
- Lissitchkov, T., Rusen, L., Georgiev, P., Windyga, J., Klamroth, R., Gercheva, L., Nemes, L., Tiede, A., Bichler, J., Knaub, S., Belyanskaya, L., Walter, O. and Pasi, K. J. (2017), PK-guided personalized prophylaxis with Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 23: 697-704. doi:10.1111/hae.13251
- Tiede, A., J. Oldenburg, T. Lissitchkov, S. Knaub, J. Bichler, et M. J. Manco-Johnson. 2015. « Prophylaxis vs. on-Demand Treatment with Nuwiq® (Human-Cl rhFVIII) in Adults with Severe Haemophilia A ». *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, novembre. doi:10.1111/hae.12859.
- Winge, Stefan, Louise Yderland, Christoph Kannicht, Pim Hemmans, Simon Adema, Torben Schmidt, Gustav Gilljam, et al. 2015. « Development, Upscaling and Validation of the Purification Process for Human-Cl rhFVIII (Nuwiq®), a New Generation Recombinant Factor VIII Produced in a Human Cell-Line ». *Protein Expression and Purification* 115 (novembre): 165-75. doi:10.1016/j.pep.2015.08.023.