

**RECOMMANDATION**

OMEDIT IDF 2020

Dénomination Commune Internationale :

**Facteur VIII recombinant**

Version : 15

Nom commercial :

**ADVATE<sup>®</sup>, AFSTYLA<sup>®</sup>, ELOCTA<sup>®</sup>, KOGENATE<sup>®</sup>, KOVALTRY<sup>®</sup>,  
 NOVOEIGHT<sup>®</sup>, NUWIQ<sup>®</sup>, REFACTO AF<sup>®</sup>**

Création : Mai 2005

Révision : **Septembre 2020**

**MEDICAMENT DERIVE DU SANG**

**Classe pharmaco thérapeutique : antihémorragique,  
 Facteur VIII de coagulation sanguine - Code ATC : B02BD02**

**Sources : EMA/EPAR**

MAJ EPAR	Spécialité	DCI
<a href="#">Rév 24 10/07/2019</a>	<b>ADVATE<sup>®</sup></b>	Octocog alpha
<a href="#">Rév 6 11/11/2019</a>	<b>AFSTYLA<sup>®</sup></b>	Ionoctocog alpha
<a href="#">Rév 10 03/09/2020</a>	<b>ELOCTA<sup>®</sup></b>	Efmoroctocog alpha
<a href="#">Rév 30 04/05/2018</a>	<b>KOGENATE<sup>®</sup></b>	Octocog alpha
<a href="#">Rév 8 28/01/2020</a>	<b>KOVALTRY<sup>®</sup></b>	Octocog alpha
<a href="#">Rév 9 06/01/2020</a>	<b>NOVOEIGHT<sup>®</sup></b>	Turoctocog alpha
<a href="#">Rév 7 27/08/2019</a>	<b>NUWIQ<sup>®</sup></b>	Simoctocog alpha
<a href="#">Rév 37 30/10/2019</a>	<b>REFACTO AF<sup>®</sup></b>	Moroctocog alpha

**⚠ ANSM :**

- ⇒ **Modification du procédé de fabrication** du Refacto AF<sup>®</sup> (élimination de toutes les protéines exogènes d'origine humaine ou animale) + Recommandations d'utilisation du nouveau standard Refacto AF<sup>®</sup>, dans le cadre du dosage de l'activité FVIII (**ANSM 04/09/2009**)
- ⇒ **Risque potentiel de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités et les patients traités *a minima* par FVIII recombinants Advate<sup>®</sup>, Kogenate<sup>®</sup>, Helixate<sup>®</sup>, Refacto<sup>®</sup>.** Meta-analyse sur les données de 3 études de cohorte multicentriques : RODIN, FranceCoag et UKHCDO (n= 1102) → Les résultats ne permettent pas de confirmer formellement que KOGENATE et HELIXATE sont associés à un risque plus élevé de développement d'inhibiteurs contre le facteur VIII chez les patients naïfs comparativement aux autres produits contenant du facteur VIII (ANSM-Point d'information - retour du PRAC ([20/05/2016](#)))

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**LISTE I**

- Prescription Initiale Hospitalière (PIH) de 6 mois
- Délivrance réservée aux PUI des établissements de santé.
- Médicament inscrit sur la liste de rétrocession.
- Traitement à administrer sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.
- Traçabilité : le nom de spécialité et le n° de lot du médicament administré doivent être enregistrés dans le dossier du patient.

**POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION**

**Généralités :**

Le schéma thérapeutique est établi pour chaque patient selon le contexte clinique (sévérité du déficit en facteur VIII, localisation et intensité de l'hémorragie, état clinique du patient) et ajusté en fonction de la réponse clinique.

Une unité internationale (UI) d'activité facteur VIII est équivalente à la quantité de facteur VIII contenue dans 1 mL de plasma humain normal.

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII d'environ 2 % de l'activité normale ou 2 UI/dl. La dose nécessaire est calculée selon la formule suivante :

- I. Nombre d'unités à administrer = poids corporel (en kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl)
- II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (en % par rapport à la normale) =  $\frac{2 \times \text{nombre d'UI administrées}}{\text{poids corporel (en kg)}}$

### Posologies recommandées

- Situations hémorragiques

Dans le cas les situations hémorragiques suivantes, l'activité du facteur VIII ne doit pas diminuer en dessous des niveaux plasmatiques indiqués pendant la période correspondante (en % par rapport à la normale ou en UI/dl). Ce tableau peut servir de guide pour les posologies à administrer lors des épisodes hémorragiques et de la chirurgie.

Situation clinique	Taux de Facteur VIII nécessaire (% ou UI/dL)	Fréquence d'administration et durée
<b>Hémorragie</b>		
Début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal	20 - 40	Toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique (fin de la douleur ou cicatrisation)
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 - 60	Toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 3 à 4 jours jusqu'à disparition de la douleur ou invalidité aiguë
Hémorragie engageant le pronostic vital	60 - 100	Toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
<b>Chirurgie</b>		
Mineure, dont extraction dentaire	30 - 60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à cicatrisation
Majeure	80 - 100	Toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation puis pendant au moins 7 jours afin de maintenir une activité du facteur VIII de 30 à 60 %

Dénomination Commune Internationale :

**Facteur VIII recombinant**

Nom commercial :

**ADVATE®**, **AFSTYLA®**, **ELOCTA®**, **KOGENATE®**, **KOVALTRY®**,  
**NOVOEIGHT®**, **NUWIQ®**, **REFACTO AF®**

Spécialités	Prophylaxie (posologie adulte)	Traitement à la demande	Population pédiatrique  <i>Chez les enfants de 0 à &lt; 12ans, une administration plus fréquente ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires</i>	Débit maximal  <i>(à adapter au confort du patient)</i>	Avant reconstitution		Après reconstitution  <i>(Stabilité physico-chimique)<sup>1</sup></i>
					Réfrigérateur	Température ambiante  <i>Ne pas remettre au réfrigérateur après avoir été conservé à T° ambiante. Début de la conservation à T° ambiante à indiquer sur l'emballage extérieur.</i>	
<b>ADVATE®</b>	<b>20 à 40 UI/ kg, tous les 2 à 3j</b>	L'estimation de la dose nécessaire est basée sur l'observation empirique : <b>1 UI/kg de facteur VIII augmente l'activité plasmatique en facteur VIII de 2 UI/dl.</b>  Se reporter à la formule « calcul de la dose nécessaire » figurant à la suite du tableau.	<6 ans : 20 à 50 UI/kg 3 à 4 fois/semaine	10ml/ min	Entre +2 °C et +8 °C  Ne pas congeler  A l'abri de la lumière  Dans son emballage extérieur	T° ambiante (≤25°C) Pdt une période unique de 6 mois maximum.	3 heures (≤25°C)
<b>AFSTYLA®</b>	<b>20 à 50UI/kg 2 à 3 fois/semaine</b>		Cf posologie adulte	10ml/min <i>Injecter lentement</i>		T° ambiante (≤25°C) Pdt une période unique de 3 mois maximum.	48 heures (≤25°C)
<b>ELOCTA®</b>	<b>50 UI/kg tous les 3 à 5 j ou 25 à 65 UI/kg selon la réponse du patient</b>		Cf posologie adulte	10mL/min <i>Injecter sur pls minutes</i>		T° ambiante (≤30 °C) Pdt une période unique de 6 mois maximum.	6 heures (≤25°C)
<b>KOGENATE®</b>	<b>20 à 40 UI/ kg, tous les 2 à 3j</b>		Cf posologie adulte	2 ml/ min ( <i>Injection sur 2 à 5 min</i> ) Perfusion continue possible → vitesse de perfusion à calculer en fct de la clairance et du taux de FVIII à atteindre		T° ambiante (≤25°C) Pdt une période unique de 12 mois maximum.	3 heures (≤25°C) 24 heures 30°C dans des poches en PVC pour perfusion continue
<b>KOVALTRY®</b>	<b>20 à 40 UI/ kg, tous les 2 à 3j</b>		20 à 50 UI/kg 1j/2 ou 2 à 3 fois/semaine	2 ml/ min ( <i>Injection sur 2 à 5 min</i> ) Perfusion continue possible → vitesse de perfusion à calculer en fct de la clairance et du taux de FVIII à atteindre		T° ambiante (≤25°C) Pdt une période unique de 12 mois maximum.	3 heures (≤25°C)

<sup>1</sup> D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

<b>NOVOEIGHT<sup>®</sup></b>	<b>20 à 40 UI/kg tous les 2j Ou 20 à 50 UI/kg 3 fois/semaine Ou 40 à 60 UI/kg tous les 3j ou 2 fois/semaine</b>		< 12 ans : 25 à 50 UI/kg tous les 2j ou de 25 à 60 UI/kg, 3 fois/semaine.	1 à 2 ml/min		T° ambiante (≤30°C) Pdt une période unique de 9 mois maximum.	4 heures (≤ 30°C) 24 heures entre 2°C et 8°C
<b>NUWIQ<sup>®</sup></b>	<b>20 à 40 UI/ kg, tous les 2 à 3j</b>		Cf posologie adulte	4 ml/min		T° ambiante (≤25°C) Pdt une période unique de 1 mois maximum.	24 heures (≤25°C)
<b>REFACTO AF<sup>®</sup></b>	<b>20 à 40 UI/ kg, tous les 2 à 3j</b>		Cf posologie adulte	sur pls minutes		T° ambiante (≤25°C) Pdt une période unique de 3 mois maximum.	3 heures (≤25°C)

Calcul de la dose nécessaire

**Nombre total d'UI à administrer =**

Poids corporel (en kg) x Augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% ou UI/dl) x 0,5 (UI/kg par UI/dl)

• **Surveillance thérapeutique**

**Effectuer un dosage approprié des taux de facteur VIII ou activité coagulante du facteur VIII recommandé, afin d'adapter la dose à administrer et la fréquence des injections.** La réponse au facteur VIII peut différer d'un patient à l'autre, entraînant des demi-vies et des récupérations variables. Chez les patients présentant une insuffisance pondérale ou un surpoids, il peut être nécessaire d'ajuster la dose définie selon le poids corporel.

Dans le cas particulier d'interventions chirurgicales majeures, la surveillance précise du traitement substitutif par l'analyse de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

**MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

Précautions d'emploi	Conduite à tenir
<b>Hypersensibilité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informer les patients des signes (urticaire, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension, anaphylaxie)</li> <li>• En cas de signe évocateur → <b>interruption immédiate du traitement</b></li> <li>• Si choc anaphylactique → traitement standard du choc</li> <li>• Si antécédents de réactions d'hypersensibilité → <b>envisager prémédication appropriée (Afstyla<sup>®</sup>)</b></li> <li>• Intolérance connue aux protéines de hamster ou de souris → ne pas utiliser les FVIIIr produits sur cellules BHK (Kogenate<sup>®</sup>, Kovaltry<sup>®</sup>) ou CHO (Novoeight<sup>®</sup> ou Refacto AF<sup>®</sup>). Advate<sup>®</sup>, Afstyla<sup>®</sup>, contiennent des protéines de hamster.</li> </ul>
<b>Formation d'anticorps neutralisants anti-FVIII (inhibiteurs)</b>	<p><i>Risque d'augmentation les 20 premiers jours et lors d'un changement de produit (par conséquent, il est recommandé de surveiller tous les patients soignés ayant développés des inhibiteurs lors de tout changement de produit). Dans de rares cas des inhibiteurs se développent après les 50 ou 100 premiers jours d'exposition. Il s'agit d'un risque peu fréquent mais qui perdure tout au long de la vie du patient.</i></p> <p><b>Surveillance attentive = suivi clinique + tests biologiques appropriés pour détecter l'apparition d'inhibiteurs</b> (quantification en Unités Bethesda (UB) par ml de plasma en utilisant la modification de Nijmegen du dosage Bethesda)</p> <p><b>Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate → réaliser un dosage</b> afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII.</p> <p><b>Si titre élevé d'anticorps → envisager une autre option thérapeutique en raison du risque d'inefficacité</b> du traitement</p>

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**Facteur VIII recombinant**

Nom commercial :

**ADVATE<sup>®</sup>, AFSTYLA<sup>®</sup>, ELOCTA<sup>®</sup>, KOGENATE<sup>®</sup>, KOVALTRY<sup>®</sup>,  
 NOVOEIGHT<sup>®</sup>, NUWIQ<sup>®</sup>, REFACTO AF<sup>®</sup>**

OMEDIT IDF 2020

Version : 15

Création : Mai 2005

Révision : [Septembre 2020](#)

<b>Événements cardio-vasculaires</b>	<p><i>Lorsque la coagulation a été normalisée à l'aide d'un traitement par FVIII, les patients hémophiles présentant des facteurs de risque ou des affections cardiovasculaires sont exposés au même risque de survenue d'événements cardiovasculaires que les patients non hémophiles.</i></p> <p><i>Après administration, l'augmentation du taux de FVIII peut, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, exposer les patients au moins au même risque d'occlusion vasculaire ou d'infarctus du myocarde que les patients non hémophiles.</i></p> <p><b>→ Réaliser un bilan et un suivi des facteurs de risques cardiovasculaires.</b></p>
<b>Complications liées au cathéter (DAVC)</b>	Risque d'infections locales, bactériémie et thrombose au site du cathéter <b>à prendre en compte</b>
<b>Teneur en sodium</b>	<p><b>Advate<sup>®</sup></b> : 0,45 mmol (10mg) de sodium par flacon</p> <p><b>Afstyla<sup>®</sup></b> : Ce médicament contient jusqu'à 7 mg (0,3 mmol) de sodium par millilitre après reconstitution.</p> <p><b>Elocta<sup>®</sup> ; Kovaltry<sup>®</sup> ; Kogenate<sup>®</sup></b> : Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».</p> <p><b>N.B</b> : selon la posologie, il est possible que le patient reçoive plus d'un flacon → à prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.</p> <p><b>Novoeight<sup>®</sup></b> : 0,31 mmol de sodium (7 mg) par ml de solution reconstituée.</p> <p><b>Nuwiq<sup>®</sup></b> : 7,35 mg de sodium par ml de solution reconstituée (18,4 mg de sodium par flacon).</p> <p><b>Refacto<sup>®</sup></b> : après reconstitution, 1,23 mmol (29 mg) de sodium par flacon</p>

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES** (Sources EPAR / RCP et [Thésaurus ANSM 10/2020](#))

Aucune interaction n'a été rapportée entre le facteur VIII recombinant et d'autres médicaments.

**GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Aucune donnée disponible sur le [CRAT le 21/09/2020](#).

	<b>Conduite à tenir</b>	<b>Niveau de preuve</b>
Grossesse	Ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité absolue	Chez l'animal : pas d'étude de reproduction ou relative à l'excrétion dans le lait maternel.
Allaitement		Chez l'Homme : en raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, pas de donnée sur l'utilisation de FVIII chez les femmes enceintes. Excrétion dans le lait maternel humain non connue.
Fertilité	Absence de données. Dans la mesure où il s'agit de protéine de substitution du FVIII endogène, aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu.	

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**Facteur VIII recombinant**

Nom commercial :

**ADVATE<sup>®</sup>, AFSTYLA<sup>®</sup>, ELOCTA<sup>®</sup>, KOGENATE<sup>®</sup>, KOVALTRY<sup>®</sup>,  
 NOVOEIGHT<sup>®</sup>, NUWIQ<sup>®</sup>, REFACTO AF<sup>®</sup>**

OMEDIT IDF 2020

Version : 15

Création : Mai 2005  
 Révision : **Septembre 2020**

**CENTRES DE REFERENCE ou de COMPETENCE DE L'HEMOPHILIE**

Source : **ORPHANET** (consulté le **11/2019**)

Centres de référence ou de compétence de l'hémophilie en Ile-de-France:

<b>LE CHESNAY</b>	CRTH – CH Versailles - Hôpital André Mignot	<u>Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC</u>
<b>LE KREMLIN BICÊTRE</b>	GHU Paris-Sud, hôpital de Bicêtre	<u>Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation - Site constitutif</u> <u>Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC</u>
<b>MONTMORENCY</b>	CRTH Hôpital Simone Veil	<u>Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH</u>
<b>PARIS</b>	CHU - Hôpital Robert Debré	<u>Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC</u>
	CRTH - CHU Paris Centre - GH Cochin-St Vincent de Paul - Hôpital Cochin	<u>Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC</u>
	CHU -Hopital Necker - Enfants Malades	<u>Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC</u>