

AVIS DE LA COMMISSION20 décembre 1995 et 10 janvier 1996**FACTEUR VIII de coagulation sanguine humain cryodesséché
500 UI/5 ml – 1000 UI/10 ml, lyophilisat pour usage parentéral I.V.**

Lab. L.F.B.

facteur VIII humain

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

LIBRA

niveau anatomique	B	:	Sang, organes hématopoïétiques
Classe clinique	773	:	Hémorragies
Classe pharmacologique	885	:	Substituts de la coagulation
Classe chimique	713	:	Dérivés du sang

Code ATC : B02BD02

Premier facteur VIII d'origine plasmatique

Collectivités

I – CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT**Principe actif :**

Il s'agit du premier médicament substitutif de concentré en Facteur VIII dérivé du sang humain.

Cette préparation de facteur VIII est obtenue à partir de donneurs multiples sélectionnés et soumis à des tests de dépistage, notamment pour le VIH, le VHC et le VHB. Les étapes d'extraction-purification et le traitement solvant/détergent contribuent à améliorer la qualité et la sécurité virale du produit.

Le Facteur VIII LFB répond aux critères de sécurité virale actuellement validés. Il est présenté sous forme de lyophilisat pour usage parentéral en solution extemporanée pour voie I.V. titrant 500 ou 1000 UI de Facteur VIII.

L'activité spécifique en facteur VIII du principe actif cryodesséché est > 100 UI de facteur VIII C/mg de protéine, le facteur VIII C étant la partie coagulante du facteur VIII circulant dans le plasma.

Propriétés pharmacologiques :

Le facteur VIII coagulant est une grosse protéine, d'une seule chaîne (265.000 daltons). Il est synthétisé par le foie et les cellules endothéliales et il circule complexé au facteur von Willebrand.

Le facteur VIII permet l'hémostase chez l'hémophile A. Il agit comme co-facteur IX afin d'activer le facteur X qui intervient dans la conversion de la prothrombine (II) en thrombine (IIa) qui, elle même, convertit le fibrinogène en fibrine, aboutissant à la formation du caillot.

Pharmacocinétique :

Le pic plasmatique est habituellement observé entre 10 et 60 mn après l'injection.

La récupération est d'environ 2 % par UI/kg. Ainsi l'injection de 20 UI/kg permet une augmentation de facteur VIII d'environ 40 %.

La demi-vie se situe entre 9 et 34 h (16h en moyenne).

Indications thérapeutiques :

Cette préparation de facteur VIII est indiquée pour le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) 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.

Cette préparation de facteur VIII ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

Posologie :

Le nombre d'U.I. nécessaire dépend du poids corporel et de l'augmentation souhaitée en facteur VIII (1 UI/kg = 2 UI de facteur VIII).

La posologie tient compte de l'importance de l'hémorragie ou de la nature de l'acte chirurgical.

Accident hémorragique et acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII	Période pendant laquelle le taux plasmatique thérapeutique doit être maintenu
Hémorragies mineures (hémorragies articulaires).	15-30%	Au moins un jour, selon la sévérité de l'hémorragie.
Hémorragie modérée à majeure (hémorragies musculaires ou de la cavité buccale). Chirurgie (extractions dentaires, interventions chirurgicales non majeures). Traumatisme crânien léger.	30-50%	2 à 4 jours ou jusqu'à cicatrisation satisfaisante.
Hémorragie majeure ou menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragies intracrâniennes, intraabdominales ou intrathoraciques, hémorragies gastrointestinales). Interventions majeures (chirurgie cardiovasculaire ou orthopédique). Fractures.	50-100%	Pendant 7 jours, puis poursuivre le traitement pendant 4 à 7 jours supplémentaires de manière à maintenir le taux de facteur VIII entre 30 et 50 %.

En outre, dans le cas des patients porteurs d'inhibiteurs à un taux < 5 U.B. (Bethesda), il est nécessaire de s'assurer de l'efficacité du traitement par des contrôles biologiques.

Lorsque le taux est > 5 U.B., l'importance des doses nécessaire peut rendre ce traitement difficile à mettre en œuvre.

Intérêt thérapeutique :

Le déficit en facteur VIII est une affection congénitale dont la transmission est liée au chromosome X et se fait sur le mode récessif. Un homme sur 10.000 naît avec un déficit ou un dysfonctionnement de la molécule de facteur VIII. La maladie qui en résulte, l'hémophilie A, est responsable d'hémorragies sévères qui conduisent à l'invalidité (hémarthroses, neuropathies...) et peuvent engager le pronostic vital.

Le diagnostic de l'hémophilie repose sur un allongement du temps de thromboplastine partiel (TTP) associé à un temps de saignement normal.

Le traitement repose sur l'utilisation des facteurs VIII de coagulation. Le traitement substitutif a la même efficacité que le facteur VIII endogène. Les injections précoces limitent les saignements spontanés et permettent aux hémophiles sévères de mener une vie quasi-normale. Il existe toutefois un risque de développer des inhibiteurs qui peuvent compromettre les traitements ultérieurs.

Des produits de plus en plus sûrs au plan de la sécurité virale (inactivation virale par chauffage, solvant-détergent) et de plus en plus purs (chromatographie, immunopurification grâce à l'apport des anticorps monoclonaux) et maintenant les produits du génie génétique sont actuellement proposés.

Facteurs VIII actuellement disponibles :

- **Produits d'origine plasmatique**

. **Les très hautement purifiés – solvant/détergent (THP-S/D).**

Il s'agit du Facteur VIII LFB préparé dans les centres de fractionnement par chromatographie échangeuse d'ions à partir de plasmas humains et traités

par solvant/détergent inactivant les virus à enveloppe lipidique.

. **Les immunopurifiés**

Aux méthodes de purification chromatographique, s'ajoute l'apport des anticorps monoclonaux qui permettent par immunopurification une extraction quasi-exclusive de la protéine à isoler. Deux produits sont disponibles. Ce sont :

. MONOCLATE P (Armour-Rorer),

. HEMOFIL M (Hyland-Baxter) qui dispose d'une ATU importation.

Quel que soit le souci apporté dans le contrôle et la sélection des dons des facteurs d'origine plasmatique, et l'efficacité des traitements d'inactivation virale, le risque de contamination par des virus notamment non enveloppés, comme le parvovirus humain B19, ou le risque de transmission d'agents pathogènes inconnus, existe.

- Facteurs VIII issus du génie génétique

Les produits recombinants disponibles sont :

RECOMBINATE (Hyland Baxter)

KOGENATE (Baxter) et la spécialité similaire HELIXATE (Armour)

Les avantages des produits recombinants sont liés à leur grande sécurité virale. Toutefois, leur mode d'obtention n'exclut pas les risques liés à des contaminations d'origine animale (lignées CHO, BHK, anticorps monoclonal murin...), voire d'origine humaine, compte tenu de la présence de sérum-albumine, utilisée comme stabilisant. Par ailleurs, une tendance avec ces produits à développer davantage d'inhibiteurs que les FVIII plasmatiques est actuellement discutée. Seule la surveillance à long terme confirmera leur sécurité.

Le facteur VIII présente un intérêt thérapeutique majeur puisqu'il s'adresse à une population pour laquelle l'absence de traitement s'accompagne d'une mise en cause du pronostic vital ou de la survenue de complications particulièrement invalidantes.

II – MEDICAMENTS COMPARABLES

Classification / Médicament à même visée thérapeutique :

Facteur VIII de coagulation.

Médicament directement comparable dans la classe thérapeutique de référence :

Premier facteur VIII plasmatique dérivé du sang humain disposant d'une AMM.

III – APPORT THERAPEUTIQUE

Analyse des essais et données comparatives :

Six études cliniques ont évalué, de façon rétrospective ou prospective, l'efficacité, la tolérance, la sécurité virale et l'immunogénicité du Facteur VIII LFB. Les résultats thérapeutiques obtenus confirment l'efficacité et la tolérance de ce facteur VIII dans les diverses situations où il est utilisé, quelles que soient la sévérité de l'hémophilie et la gravité de l'accident hémorragique.

Aucune séroconversion par des virus enveloppés (VIH, VHB, VHC), même chez des patients naïfs, n'a été observée depuis l'utilisation de ce produit, dès 1987. Par contre, la transmission de parvovirus B19 (virus non enveloppé, généralement peu pathogène, sauf chez les immunodéprimés) a été rapportée avec le facteur VIII-LFB.

Enfin, l'incidence de développement d'un inhibiteur est de 10 % chez l'hémophile A sévère recevant du facteur VIII-LFB, tandis qu'elle semble supérieure (15-17 %) avec les facteurs VIII monoclonaux recombinants.

Stratégie thérapeutique recommandée :

Ce facteur VIII plasmatique devrait s'adresser plutôt aux hémophiles déjà traités par des facteurs plasmatiques.

Dans tous les cas, le traitement doit être initié en service hospitalier ou dans un service de transfusion sanguine.

Apport thérapeutique :

Par rapport aux facteurs VIII d'origine plasmatique, la Commission de la Transparence a considéré que les facteurs VIII recombinants constituent un apport thérapeutique important, du fait de leur sécurité virale accrue.

La Commission a toutefois relevé que cet avantage des produits recombinants doit être modéré par certaines incertitudes liées :

- au manque de données sur la stabilité génétique du facteur VIII au cours du temps,
- à l'incidence élevée des inhibiteurs anti-facteurs VIII chez les hémophiles A sévères (facteurs VIII < 2 %). Cette incidence semble un peu moins élevée avec les facteurs VIII d'origine plasmatique, mais il est difficile de statuer en l'absence d'informations exhaustives relatives au suivi des patients concernés,
- à la présence d'un stabilisateur d'origine humaine, la Sérum Albumine (qui a fait la preuve de son innocuité pour le VIH et les virus des hépatites B et C) et l'origine animale du mode de préparation par génie génétique qui laissent subsister un risque potentiel très faible de transmission d'agents non conventionnels ou de virus non enveloppés.

En tout état de cause, le facteur VIII-LFB d'origine plasmatique répond aux critères d'innocuité et de sécurité actuellement validés et constitue une alternative thérapeutique dans une pathologie dont les conséquences peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

IV - EPIDEMIOLOGIE

L'hémophilie A a une prévalence de 1/10.000 naissances de sexe masculin.

La population des hémophiles est actuellement estimée à environ 3500 patients, dont 3000 atteints d'hémophilie A. La moitié de ces hémophiles A sont atteints de formes sévères.

Le facteur VIII est particulièrement utile chez l'hémophile sévère mais également chez l'hémophile modéré et mineur, en cas de traumatisme ou d'intervention chirurgicale.

CONCLUSION

Conditionnement :

Le facteur VIII-LFB existe sous deux présentations 500 et 1000 UI. Les flacons de 500 UI sont destinés plus particulièrement aux enfants d'un poids inférieur à 20-25 kg, ou pour ajuster les doses de 1500 UI par injection (patients de 50 à 75 kg) et ne pas entraîner de perte de produit.

Les conditionnements unitaires sont adaptés à l'utilisation.

Proposition d'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

COMMENTAIRE :

Le facteur VIII-LFB, de même que les facteurs VIII recombinants, sera rétrocedé pour les traitements ambulatoires, par les pharmacies hospitalières. Il devra être soumis au suivi thérapeutique national des hémophiles selon les modalités précisées dans la circulaire DGS du 15 juillet 1993, afin d'évaluer les risques liés au traitement de substitution (facteur VIII et facteur IX) auxquels sont exposés les hémophiles A et B. En outre, un arrêté ministériel du 9 octobre 1995 (J.O. du 22 octobre 1995) fixe la traçabilité des éléments d'origine humaine entre le donneur et le receveur.