

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	COMETH
-----------------------	---	---------------

DENOMINATION DU MEDICAMENT & FORME PHARMACEUTIQUE
BENEFIX®

CARACTERISTIQUES
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dénomination commune : Nonacog alfa (Facteur IX de coagulation recombinant) ✓ Statut : A.M.M. <input checked="" type="checkbox"/> A.T.U. <input type="checkbox"/> ✓ Classe ATC : Antihémorragique, facteur IX de la coagulation, B02BD04 ✓ Présentation : 3 dosages <ul style="list-style-type: none"> ○ 250 UI lyophilisat + solvant (eau PPI) 5 ml ; concentration égale à 50 UI/ml ○ 500 UI lyophilisat + solvant (eau PPI) 5 ml ; concentration égale à 100 UI/ml ○ 1000 UI lyophilisat + solvant (eau PPI) 10 ml ; concentration égale à 100 UI/ml ✓ Laboratoire : BAXTER ✓ Prix : 0,78 € l'unité (prix fixé par le CEPS selon l'avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale publié au Journal Officiel du 24/12/04)

GROUPE I : Situations réglementaires (AMM et avis de la Commission de transparence)
<p>Traitement et prévention des hémorragies chez des patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).</p> <p>L'AMM comprend :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Le traitement à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile sans inhibiteur ○ Le traitement de l'accident hémorragique ou de la chirurgie chez l'hémophile B avec inhibiteur avec un taux inférieur à 5 UB ○ les prophylaxies à court, moyen et long terme, ○ le traitement des conductrices d'hémophilie à taux de facteur IX à taux bas <p>L'AMM ne comprend pas actuellement l'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans.</p>

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	COMETH
-----------------------	---	---------------

GROUPE II : Situations scientifiquement acceptables
<p><i>Les indications du groupe II font l'objet de « Protocoles Thérapeutiques Temporaires » (PTT) accordés pour une période déterminée et qui seront réévalués périodiquement par l'AFSSaPS en fonction des résultats des évaluations cliniques émanant des sociétés savantes médicales et de l'industrie.</i></p> <p>Utilisation de BeneFIX[®] chez l'enfant de moins de 6 ans</p> <p>Induction d'un état de tolérance immune en cas d'apparition d'un inhibiteur.</p> <p>Perfusion continue en chirurgie</p>

GROUPE III : Situations scientifiquement non acceptables
RAS

POSOLOGIES MOYENNES
<p><i>« Les schémas posologiques recommandés par les experts ne correspondent pas intégralement aux données du RCP ; ils sont soit adaptés pour des raisons de meilleure compréhension, soit complétés pour des situations cliniques non décrites (tolérance immune, perfusion continue) ... »</i></p> <p>✓ Groupe I : Situations réglementaires (AMM et avis de la commission de transparence)</p> <p>➤ <u>Traitement à la demande et prévention chirurgicale chez l'hémophile sans inhibiteur</u></p> <p>Le traitement et la posologie seront fonction de la sévérité de l'accident hémorragique ou de l'acte chirurgical.</p> <p>L'administration d'une unité de facteur IX par kg de poids corporel fait augmenter le taux plasmatique de facteur IX d'environ 0,8 (de 0,4 à 1.4%) Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur IX (% de la normale) x 1,25 (0,70 à 2,5). Du fait de cette variabilité, il est préférable d'établir au préalable le taux de récupération de facteur IX du patient traité.</p> <p>Les doses préconisées sont de 30 à 130 UI/kg par perfusion. Les perfusions peuvent être répétées toutes les 12 à 24 heures selon la gravité de l'accident hémorragique ou de l'acte chirurgical.</p> <p>Le jugement de l'efficacité clinique s'effectue sur les indicateurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'arrêt du saignement extériorisé, - l'amélioration clinique évidente, - l'obtention d'un taux plasmatique hémostatique du facteur de coagulation injecté. <p>Chez l'hémophile B sévère non préalablement traité, des phénomènes d'allergie peuvent survenir lors des premières injections de FIX, ce qui fait recommander par certains, d'effectuer les 20 premières injections de FIX en milieu hospitalier. Ces réactions allergiques sont souvent concomitantes de l'apparition d'un inhibiteur.</p>

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	COMETH
-----------------------	---	---------------

L'administration IV lente (inférieur ou égal à 4 ml/min) doit être impérativement stoppée en cas de phénomène immuno-allergique. Un traitement symptomatique de ce phénomène doit être mis en place.

- Traitement d'un accident hémorragique chez un patient ayant un inhibiteur anti facteur IX saturable

Un faible titre d'inhibiteur se définit lorsqu'il est inférieur à 5 unités Bethesda [International Society on Thrombosis and Haemostasis]. Dans ce cas l'obtention de la cible thérapeutique est généralement prévisible.

Le calcul de la dose à injecter pour l'atteindre s'effectue en additionnant à la dose thérapeutique une dose saturante est déterminées à l'aide des formules ci-dessous :

Le calcul de la dose à injecter pour l'atteindre s'effectue à l'aide des formules ci dessous :

<p>Dose à injecter = Dose saturante + Dose thérapeutique Dose saturante= Volume plasmatique x titre de l'inhibiteur (UB) x 0.5 Volume plasmatique = Poids x Hématocrite (%) x 0.8 Dose thérapeutique = Seuil hémostatique à atteindre x Poids/ Taux de récupération</p>
--

Il y a un risque élevé de réaction anaphylactique grave et de néphropathie lors d'injections de FIX chez l'hémophile B avec inhibiteur. Dans ce cas, le traitement ne peut être envisagé que par un centre spécialisé et en milieu hospitalier.

- Prophylaxie

Les doses préconisées sont de **50 à 75 UI/kg de poids une à trois fois par semaine, ce nombre pouvant varier selon le régime adopté**

- Conductrice à taux bas :

La posologie doit être définie en fonction de la situation clinique de façon à obtenir un taux de facteur IX compris entre 40 et 100%.

✓ **Groupe II : Situations scientifiquement acceptables**

- Enfants de moins de six ans :

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont différentes chez l'enfant. En effet, des doses proches de la valeur la plus haute préconisée sont généralement utilisées. Cependant il n'existe peu de données chez les enfants de moins de 6 ans pour l'utilisation de BeneFIX®.

Chez le jeune enfant hémophile B sévère des phénomènes d'allergie peuvent survenir lors des premières injections de FIX, ce qui fait recommander par certains, d'effectuer les 20 premières injections de FIX en milieu hospitalier. Ces réactions allergiques sont souvent concomitantes de l'apparition d'un inhibiteur.

- Induction de tolérance immune :

L'induction de tolérance immune doit être initiée et suivie sous l'égide d'un **Centre de Traitement de l'Hémophilie**.

Les patients devront être inclus dans un **registre national** de tolérance immune ou dans des essais

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	COMETH
-----------------------	---	---------------

cliniques internationaux ou nationaux

Les doses préconisées se situent entre **50 à 200 UI/kg/jour/ perfusion, les injections pouvant être quotidiennes, tous les deux jours, trois fois par semaine ou moins selon le référentiel adopté.** Tant que la tolérance n'est pas obtenue, ces injections peuvent ne pas avoir d'efficacité hémostatique et le traitement des épisodes hémorragiques doit faire appel alors à d'autres médicaments (cf. NovoSeven® et en cas d'échec FEIBA®).

Les particularités des tolérances immunes de facteur IX doivent être soulignées : **très faible taux de succès** (25 à 30%), **réactions allergiques** au médicament quelque soit le facteur IX utilisé, **syndrome néphrotique corticodépendant** dus à des dépôts de complexes immuns circulants et pouvant intervenir à n'importe quel moment d'une tolérance immune. Ces éléments de mauvais pronostic imposent que la décision d'initiation de la tolérance immune chez l'hémophile B émane du comité scientifique du registre ou de l'essai clinique dans lequel est inscrit le patient. Le suivi de cette tolérance immune et les critères d'arrêt seront discutés au cas pas cas en collaboration avec le comité scientifique et le centre de traitement de l'hémophilie concerné.

L'interruption d'une induction de tolérance immune pourra être envisagée dans les circonstances suivantes :

- réaction allergique grave au facteur IX,
- syndrome néphrotique,
- échec au terme d'une induction de tolérance immune bien conduite pendant plus de 24 mois,
- non-compliance conduisant à une administration trop irrégulière de FIX.

Avant l'arrêt d'une tolérance immune, il est recommandé dans chaque cas de discuter avec le comité scientifique, d'une éventuelle modification du protocole thérapeutique (augmentation des doses, modification du rythme des injections, voire changement de produit). Le recours à des thérapeutiques adjuvantes peut être envisagé le cas échéant.

➤ Perfusion continue

C'est une alternative aux injections en bolus. La première injection (UI/kg) est en bolus, calculée à partir du taux de récupération déterminé chez le patient : Taux souhaité de FIX (%) x Poids (kg) x Taux de récupération

Elle est suivie immédiatement de la mise en place de la perfusion continue à une vitesse de perfusion de **2 à 7 UI/kg/h** selon le risque hémorragique et le taux de récupération. Des contrôles biologiques quotidiens sont effectués afin d'adapter le débit le cas échéant en fonction de la cible thérapeutique.

✓ **Groupe III : Situations scientifiquement non acceptables**

RAS

PERSONNES AUTORISEES

✓ **A prescrire (médecins habilités, avis staff ou experts)**

La prescription en urgence de BENEFIX® doit être établie et signée par un Médecin Senior.

En dehors de l'urgence vitale, il est indispensable de recueillir **systématiquement** l'avis d'un médecin du Centre de Traitement de l'Hémophilie ou du service d'hémostase clinique pour la poursuite ou l'initiation du traitement.

L'initiation d'une tolérance immune doit être réalisée par **un médecin de Centre de Traitement de l'Hémophilie et doit faire l'objet d'une inclusion dans un registre ou un essai clinique.**

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	COMETH
-----------------------	---	---------------

✓ **A dispenser**

Prescription Initiale Hospitalière de 6 mois

- Pharmacien Hospitalier, Assistant et Interne en Pharmacie, Préparateur en Pharmacie

✓ **A administrer**

- IDE

ANNEXE : Références bibliographiques

Enfants de moins de 6 ans :

- Shapiro AD, Di Paolas, Cohen A, Pasi J, Heisel MA, Blanchette VS et al, The safety and efficacy of recombinant factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B, Blood, 2004,105, 518-25

Perfusion continue :

- Batorova A, Martinowitz U, Continuous infusion of coagulation factors, Haemophilia, 2002,8:170-7.
- Hoots WK, Leissing C, Stabler S, Schwartz BA, White G, Danasi H, Massion C, Negrier C, Schinderl F, Schulman S, Continuous intravenous infusion of a plasma-derived factor IX concentrate (Mononine) in haemophilia B, Haemophilia, 2003, 9, 164-72.
- Schulman S, Wallensten R, White B, Smith OP, Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous infusion in haemophilia patients undergoing surgery, Haemophilia, 1999, Mar; 5(2):96-100.
- Schulman S, Continuous infusion, Haemophilia, 2003, 9:368-75.

Tolérance immune :

- DiMichele DM and Kroner B L, The north American immune tolerance registry : practrices, outcomes, outcome predictors, Thromb Haemost, 2002, 87:52-57.
- Freiburghaus C, Berntop E, Ekman M , Gunnarsson M, Kjellberg B M and Nilsson I M, Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995, Haemophilia, 1999, 5 (1) : 32-9
- Gringeri A, Mannuci PM, Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors, Haemophilia, 2005, 11 (6) : 611-9.
- Hay C, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R, The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors : a guideline from the United Kingdom Haemophilia centre doctors organisation, Br J Haematol, 2006, 133 (6) : 591-605.
- Rapport français d'experts de l'AFSSaPS, Développement des inhibiteurs et prise en charge des hémophiles traités par FVIII ou FIX d'origine plasmatisque ou recombinante, Mai 2006 : www.afsapp.sante.fr.
- Soto I, Vicente JM, Corte JR, Urgelles MF, Pinto CR, Successful induction of immune tolerance with FIX recombinant in a patient with haemophilia B with inhibitor, Haemophilia, 2004, 10(4):401-4.
- Suzuki N, Watanabe J, Kodoh T, Hori T, Hatakeyame N, Mizue N, Oda T, Tsutsumi H, Successful induction of immune tolerance in a patient with haemophilia B with inhibitor, Haemophilia, 2003, May; 9(3):340-2.

Conductrices à taux bas de FIX :

- Briet E, Reisner HM, Blatt PM, Factor IX levels during pregnancy in a women with hemophilia B, Haemostasis, 1982; 11(2):87-9.

Logo établissement	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	COMETH
-----------------------	---	---------------

- Giangrande PLF, Management of pregnancy in carriers of haemophilia, *Haemophilia*, 1998, 4:779-784.
- Ross J, Perspectives of haemophilia carriers, *Haemophilia*, 2000, 6(1):41-5.

Schéma posologique :

- COMETH, Recommandations prophylaxie primaire - Mai 2006 – Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique- Mise à jour des recommandations thérapeutiques françaises « Prophylaxie primaire de longue durée débutée précocement et progressivement intensifiée pour les enfants hémophiles A sévères ». (www.cometh.net)
- Shapiro AD, Di Paolas, Cohen A, Pasi J, Heisel MA, Blanchette VS et al, The safety and efficacy of recombinant factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B, *Blood*, 2004, 105, 518-25.

Tolérance :

- Dharnidharka VR, Takemoto C, Ewenstein BM, Rosen S, Harris HW, Membranous glomerulonephritis and nephrosis post factor IX infusions in hemophilia B, *Pediatr Nephrol*, 1998, 12(8):654-7.
- Hay C, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R, The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors : a guideline from the United Kingdom Haemophilia centre doctors organisation, *Br J Haematol*, 2006, 133 (6) : 591-605.
- Tengborn L, Hansson S, Fasth A, Lubeck PO, Berg A, Ljung R., Anaphylactoid reactions and nephrotic syndrome: a considerable risk during factor IX treatment in patients with haemophilia B and inhibitors: a report on the outcome in two brothers. *Haemophilia*. 1998 Nov; 4(6):854-9.
- Jadhay M, Warrier I Anaphylaxis in patients with hemophilia. *Sem Thromb Hemost* 2000 26(2): 205-8.
- Warrier I, Ewenstein BM, Koerper MA, Shapiro A, Key N, DiMichele D, Miller RT, Pasi J, Rivard GE, Sommer SS, Katz J, Bergmann F, Ljung R, Petrini P, Lusher JM. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19:23-27.