

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

| |
|---------------------------------------------------|
| DENOMINATION DU MEDICAMENT & FORME PHARMACEUTIQUE |
| KOGENATE BAYER® |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CARACTERISTIQUES |
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dénomination commune : Octocog alfa (Facteur VIII de coagulation recombinant) ✓ Statut : A.M.M. <input checked="" type="checkbox"/> A.T.U. <input type="checkbox"/> ✓ Classe ATC : Antihémorragique, facteur VIII de la coagulation, B02BD02 ✓ Présentation : 3 dosages <ul style="list-style-type: none"> ○ 250 UI lyophilisat + solvant (eau PPI) 2,5ml ; concentration égale à 100 UI/ml ○ 500 UI lyophilisat + solvant (eau PPI) 2,5ml ; concentration égale à 200 UI/ml ○ 1000 UI lyophilisat + solvant (eau PPI) 2,5ml ; concentration égale à 400 UI/ml ✓ Laboratoire : BAYER ✓ 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 prophylaxie des épisodes hémorragiques chez des patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)</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 A 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 VIII bas ne répondant pas à la desmopressine (MINIRIN®) ou pour lesquelles la desmopressine est contre indiquée, ○ l'utilisation conjointe avec WILFACTIN® (facteur Willebrand humain) lorsque le facteur VIII est inférieur à 40%. |

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

GROUPE II : Situations scientifiquement acceptables

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.

Induction d'un état de tolérance immune en cas d'apparition d'un inhibiteur

Perfusion continue en chirurgie ou pour le traitement d'un accident hémorragique grave nécessitant plus de 5 jours de substitution

Traitement de l'hémophilie acquise (auto anticorps anti FVIII) en fonction du titre de l'auto-anticorps anti FVIII

KOGENATE BAYER® comme d'autres concentrés de facteur VIII, peut être utilisé conjointement avec WILFACTIN® (facteur Willebrand humain) dans le cas de maladie de Willebrand chez les patients dont le taux basal en facteur VIII est inférieur à 40 %

Traitement de la maladie de Willebrand de type 3 avec allo-anticorps anti-facteur Willebrand dont le titre élevé ne permet l'utilisation de Facteur Willebrand

GROUPE III : Situations scientifiquement non acceptables

KOGENATE BAYER® ne contient pas de Facteur Willebrand et ne peut donc être utilisé **seul** dans la maladie de Willebrand constitutionnelle mais peut être utilisé conjointement avec du WILFACTIN® en cas de déficit en facteur VIII associé.

POSOLOGIES MOYENNES

« 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)... »

✓ **Groupe I : Situations réglementaires (AMM et avis de la commission de transparence)**

- Traitement à la demande et prévention chirurgicale chez l'hémophile sans inhibiteur .

Le traitement et la posologie seront fonction de la sévérité de l'accident hémorragique ou de l'acte chirurgical.

L'administration d'une unité de facteur VIII par kg de poids corporel fait augmenter le taux plasmatique de facteur VIII d'environ 2%.

Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% de la normale) x 0.5

Les doses préconisées sont de **15 à 60 UI/kg par perfusion**. Les perfusions peuvent être répétées toutes les 8, 12 ou 24 H selon la gravité de l'accident hémorragique ou de l'acte chirurgical.

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont différentes chez l'enfant. En effet, des doses proches de la valeur la plus haute préconisée sont généralement utilisées.

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

Le jugement de l'efficacité clinique s'effectue sur les indicateurs suivants :

- l'arrêt du saignement extériorisé,
- l'amélioration clinique évidente,
- l'obtention d'un taux plasmatique hémostatique du facteur de coagulation injecté.

- Traitement d'un accident hémorragique chez un patient ayant un anticorps anti facteur VIII 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 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 / 2</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- Prophylaxie

Les doses préconisées par perfusion sont de **25 à 50 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 VIII compris entre 40 et 100%.

- Utilisation conjointe avec WILFACTIN® (facteur Willebrand humain) lorsque le facteur VIII est inférieur à 40%

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

Groupe II : Situations scientifiquement acceptables

- 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**.

Le traitement de tolérance immune consiste en des injections régulières de facteur VIII. Les doses préconisées se situent entre **50 à 200 UI/kg/ 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 à d'autres médicaments (cf. FEIBA® ou NovoSeven®).

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

En cas de facteurs de mauvais pronostic, la décision d'induction de tolérance immune doit être prise en partenariat avec le comité scientifique du registre ou de l'essai clinique dans lequel est inscrit le patient. Le suivi de ce dernier et les critères d'arrêt de la tolérance immune seront discutés au cas par cas en collaboration avec le comité scientifique et le centre de traitement de l'hémophilie concerné. Le

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

recours à des thérapeutiques adjuvantes peut être envisagé le cas échéant.

L'arrêt d'une tolérance immune doit être envisagé dans les circonstances suivantes :

- en cas de réactions allergiques graves au facteur VIII,
- en cas d'échec au terme d'une induction de tolérance immune bien conduite pendant plus de 24 mois,
- en cas de non compliance conduisant à une administration trop irrégulière de FVIII.

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 FVIII (%) 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 **2,5 à 5 UI/kg/h** à adapter selon le risque hémorragique et le taux de récupération du patient. Des contrôles biologiques quotidiens sont effectués afin d'adapter le débit le cas échéant en fonction de la cible thérapeutique.

➤ Traitement de l'hémophilie acquise en fonction du titre de l'auto anticorps anti-facteur VIII :

Si le patient présente un inhibiteur de faible titre inférieur à 5 UB , le traitement d'un épisode hémorragique aigu peut être réalisé avec des posologies tenant compte du titre de l'inhibiteur.

Le calcul de la dose à injecter pour l'atteindre s'effectue à l'aide des formules ci-dessous en sachant que l'évaluation du titre de l'inhibiteur est plus incertaine qu'en cas d'hémophilie constitutionnelle :

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <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 / 2</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Si le titre de l'inhibiteur est supérieur à 5 UB, le traitement doit faire appel à d'autres médicaments (cf. FEIBA® ou NovoSeven®)

➤ En cas de présence d'allo-anticorps du facteur Willebrand dans le type 3 de malade de Willebrand.

La posologie après un bolus, est d'au moins 10 UI/kg. Le taux de FVIII doit être régulièrement dosé. La prescription ne peut se faire que sous contrôle d'un médecin de centre d'hémophilie

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

RAS

PERSONNES AUTORISEES

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

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

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

En dehors de l'urgence vitale, il est indispensable de recueillir **systematiquement** 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.**

✓ **A dispenser**

Prescription Initiale Hospitalière de 6 mois

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

✓ **A administrer**

- IDE

ANNEXE : Références bibliographiques

Tolérance immune:

- Brackmann HH, Lenk H, Scahrer I, Auerswald G, Kreuz W, German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies, Haemophilia, 1999, 5:203-6.
- DiMichele DM and Kroner B L, The North American immune tolerance registry : practices, 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, Mannucci 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.
- 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.
- Mariani G and Kroner B, International immune tolerance registry, 1997 update, Vox Sang, 1999, 77 (1) : 25-27.
- Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, Van Den Berg HM, Low dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors, Blood, 1995, 86 (3): 983-8.
- Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH, 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.
- 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.afssaps.sante.fr).

Perfusion continue :

- Batorova A, Martinowitz U, Continuous infusion of coagulation factors, Haemophilia, 2002, 8:170-7.
- Bidlingmaier C, Deml MM, Kurnik K, Continuous infusion of factor concentrates in children with haemophilia A in comparison with bolus injections, Haemophilia, 2006, 12: 212-7.
- Schulman S, Continuous infusion, Haemophilia, 2003, 9:368-75.
- Schulman S, Varon D, Keller N, Gitel S, Martinowitz U, Monoclonal purified FVIII for continuous infusion : stability, microbiological safety and clinical experience, Thromb Haemost, 1994, 72 (3) :

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

403-7.

- Stieljes N, Altisent C, Auerswald G, Negrier C, Pouzol P, Reynaud J, Roussel-Robert V, Savidge GF, Villar A, Schulman S, Continuous infusion of B-domain deleted recombinant factor VIII (Refacto) in patients with haemophilia A undergoing surgery : clinical experience, Haemophilia, 2004, Sep; 10 (5):452-8.

Hémophilie acquise :

- Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A, Acquired haemophilia : review and meta-analysis focused on therapy and pronostic factors, Brit J Haematol, 2003, 121: 21-35.
- 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.
- Lian EC, Larcada AF, Chiu AY, Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor, Ann Intern Med, 1989, May 15; 110 (10) : 774-8.
- Nemes L, Ptlik E, New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia, Haematologica, 2000,; Oct; 85 (10 Suppl) : 64-8.

Maladie de Willebrand lorsque FVIII<40% :

- cf. Recommandation Caractéristique Produit du WILFACTIN®

Conductrices à taux bas de FVIII :

- 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.

Maladie de Willebrand de type 3 avec allo anticorps :

- Boyer- Newman C, Dreyfus M, Wolf M, Veyradier A, Meyer D Multi-therapeutic approach to manage delivery in an alloimmunized patient with type 3 von Willebrand Disease. J Thromb Haemost, 2003,1(1): 190-2
- Rothschild C, Ficks Sigaud M, Torchet MF, Gazengel C, Fressinaud E. Efficacité d'un traitement par concentrates de FVIII "purs" dans deux cas de maladie de Willebrand sévère avec allo-anticorps. Hématologie et cell thérapie, 1996, 38, 1, 102 (abst).

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).