



OUTIL D'AIDE AU CHOIX ENTRE UN CONCENTRÉ DE FACTEUR VIII STANDARD ET UN CONCENTRÉ DE FACTEUR VIII À DURÉE D'ACTION PROLONGÉE

DOCUMENT D'INFORMATION POUR VOUS AIDER
À DISCUTER AVEC L'ÉQUIPE DE VOTRE CENTRE
ET L'ASSOCIATION FRANÇAISE DES HÉMOPHILES



Notes



Quels sont les critères de CHOIX les plus importants pour vous ?

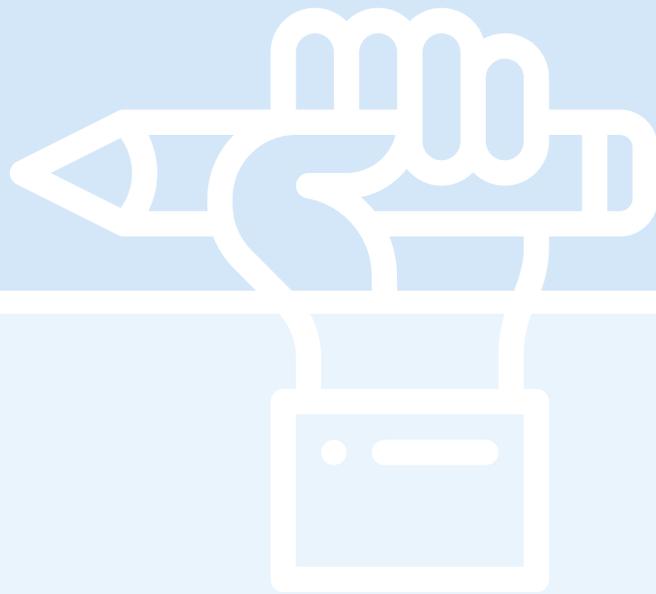
- La durée d'action ? _____ 4-5
- L'efficacité ? _____ 6-7
- La technologie employée ? _____ 8-9
- Le coût ? _____ 10-11
- Le suivi avec ce médicament ? _____ 10-11
- Les injections en fonction de l'activité du jour ? _____ 12-13
- L'adaptation en cas de chirurgie ? _____ 12-13
- Les effets secondaires ? _____ 14-15
- La disponibilité en pharmacie hospitalière (PUI*) ? _____ 14-15
- La présentation du médicament ? _____ 16-19



VOTRE ESPACE POUR NOTER VOS REMARQUES OU VOTRE SENTIMENT

QUESTIONS FRÉQUEMMENT POSÉES
PAR LES PATIENTS/PARENTS

DURÉE D'ACTION



Quelle est la durée
d'action du médicament
en théorie ?



Quelle est la durée
d'action du médicament
pour moi ?



FACTEURS VIII STANDARDS (RECOMBINANT OU PLASMATIQUE)

FACTEURS VIII À DURÉE D'ACTION PROLONGÉE (RECOMBINANT Fc OU PRODUITS PÉGYLÉS)

La récupération (taux de facteur VIII au pic après injection) est quasi identique quel que soit le type de concentré injecté.
La dose pour stopper un saignement initial ne change pas selon le type de facteur injecté.

Leur demi-vie (= temps au bout duquel la moitié du facteur VIII injecté est encore là) est de 8 à 12 heures.
Ces concentrés de facteurs VIII standards permettent chez la plupart des patients de maintenir du facteur VIII en circulation jusqu'au 2e voire 3e jour.

Leur demi-vie (= temps au bout duquel la moitié du facteur VIII injecté est encore là) est prolongée, habituellement de 16 à 24 heures.
Ces concentrés à durée d'action prolongée permettent chez la plupart des patients de maintenir du facteur VIII en circulation jusqu'au 3e voire 4e jour après injection.

La durée d'action du médicament varie selon les personnes
(âge, corpulence, caractéristiques individuelles d'élimination du médicament...).

L'évaluation de l'efficacité du médicament se fait par le nombre de saignements et la courbe de récupération dite aussi de pharmacocinétique (= évolution du taux de facteur VIII dans le sang après l'injection).

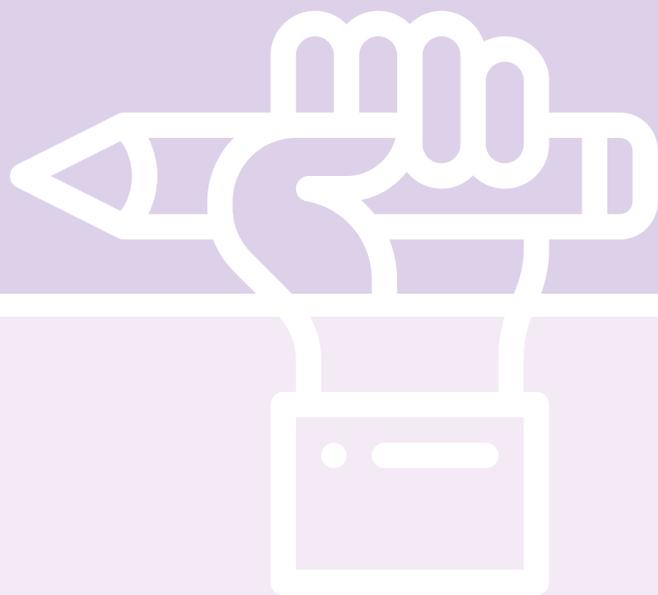
DURÉE D'ACTION



VOTRE ESPACE POUR NOTER VOS REMARQUES OU VOTRE SENTIMENT

QUESTIONS FRÉQUEMMENT POSÉES
PAR LES PATIENTS/PARENTS

EFFICACITÉ



Quelle efficacité en cas de saignement ?



Quelle efficacité en cas de prophylaxie ?



FACTEURS VIII STANDARDS (RECOMBINANT OU PLASMATIQUE)

FACTEURS VIII À DURÉE D'ACTION PROLONGÉE (RECOMBINANT Fc OU PRODUITS PÉGYLÉS)

En cas de saignement, l'efficacité de la **1^{ère} injection** est toujours la même, peu importe le type de concentré injecté. En effet, la récupération (taux de facteur VIII au pic après injection) est quasi identique quel que soit le concentré injecté.

En cas de saignement important, d'autres **injections supplémentaires** peuvent être nécessaires.

La durée de vie étant plus longue que celle des concentrés standards, les **injections ultérieures** peuvent être plus espacées.

Pour une prophylaxie, ces concentrés de facteur VIII standards peuvent protéger des saignements spontanés jusqu'au 2^e voire 3^e jour après injection. Le taux de facteur VIII diminuant progressivement, la protection diminue dans le temps. Le risque de saignement augmente donc. Selon vos besoins (degré de protection souhaité, poids), le nombre d'injections varie, selon les individus, habituellement entre 1 à 4 fois par semaine.

Pour une prophylaxie, ces concentrés à durée d'action prolongée peuvent protéger des saignements spontanés jusqu'au 3^e voire 4^e jour après l'injection. Le taux de facteur VIII diminuant progressivement, la protection diminue dans le temps. Le risque de saignement augmente donc. Selon vos besoins (degré de protection souhaité, poids, histoire de vos saignements), le nombre d'injections varie habituellement entre 1 à 3 fois par semaine.

Les concentrés à durée d'action prolongée peuvent permettre soit d'améliorer la protection vis-à-vis des saignements (en maintenant en circulation plus longtemps des taux de facteur VIII plus élevés), soit de réduire le nombre d'injections (par ex. passer de 3 à 2 injections/semaine), soit les deux à la fois.

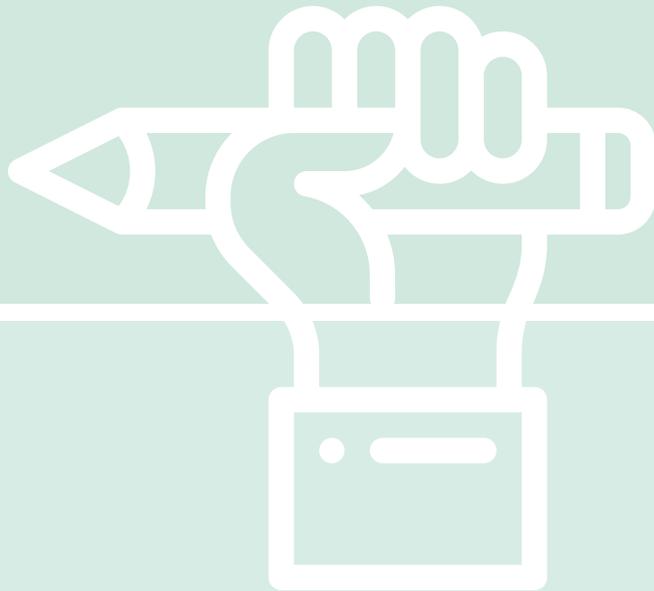
EFFICACITÉ



VOTRE ESPACE POUR NOTER VOS REMARQUES OU VOTRE SENTIMENT

QUESTIONS FRÉQUEMMENT POSÉES
PAR LES PATIENTS/PARENTS

TECHNOLOGIE



Comment est fabriqué et sécurisé ce médicament ?



Quel est le recul avec cette technologie ?



Y a-t-il eu des conséquences liées à cette technologie ?



FACTEURS VIII STANDARDS (RECOMBINANT OU PLASMATIQUE)

Les médicaments plasmatiques sont issus de dons de plasma qui ont fait l'objet d'étapes de sélection des donneurs de plasma et de multiples contrôles qualités tout au long de leur fabrication. Des étapes de purification et de sécurisation virale efficaces s'y ajoutent.

Les médicaments recombinants sont issus du génie génétique. Le gène du facteur VIII est introduit dans des cellules animales (souris, hamster) ou humaines. Les étapes de purification et de sécurisation efficaces sont également réalisées.

Les procédures de sécurisation et de purification sont utilisées depuis plus de 20 ans dans le domaine de l'hémophilie.

Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir du plasma humain. Les procédures de sécurisation et de purification ont permis qu'aucune nouvelle contamination virale n'ait été décrite depuis les années 90.

Comme avec tout médicament contenant des protéines et administré par voie intraveineuse, des réactions allergiques de type hypersensibilité (urticaire..) peuvent être constatées. Ces réactions allergiques peuvent être notamment dues aux traces de protéines de cellules hôtes humaines.

Les réactions allergiques peuvent être aussi dues aux protéines de souris et de hamster utilisées lors de la fabrication du facteur VIII recombinant.

FACTEURS VIII À DURÉE D'ACTION PROLONGÉE (RECOMBINANT Fc OU PRODUITS PÉGYLÉS)

Des fragments (Fc) d'immunoglobuline ou de polyéthylène glycol (Peg) sont ajoutés lors de la fabrication du facteur VIII lui permettant d'être éliminé moins vite.

La technologie des médicaments pégylés est utilisée depuis les années 90 (par ex. pour traiter l'hépatite C). A ce jour, en mai 2018, les effets des médicaments pégylés appliqués au facteur de coagulation font l'objet d'une discussion scientifique ; une édition ultérieure de ce document viendra en préciser les résultats.

La technologie des médicaments à fragment Fc est utilisée depuis les années 90 (par ex. pour traiter les rhumatismes inflammatoires chroniques). Un médicament facteur VIII Fc est commercialisé depuis fin 2016 en France.

Ces nouveaux médicaments sont généralement reconnus sûrs (expérience dans d'autres domaines que l'hémophilie). Néanmoins l'utilisation de ces nouveaux médicaments doit être surveillée au long cours et chez un grand nombre de patients.

Quelques effets secondaires, liés à la technologie Fc ou pégylée, ont été rapportés : réactions d'hypersensibilité et cas décrits d'anticorps anti-Peg ou anti-Fc (peu fréquents et sans conséquences cliniques). Pour les pégylés, il faut noter un risque de bioaccumulation du Peg dans le corps, aux conséquences inconnues. Mais ceci ne concerne que les Peg volumineux qui ne sont pas utilisés dans l'hémophilie.



VOTRE ESPACE POUR NOTER VOS REMARQUES OU VOTRE SENTIMENT

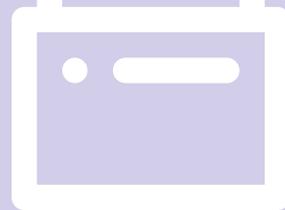
QUESTIONS FRÉQUEMMENT POSÉES
PAR LES PATIENTS/PARENTS

COÛT



Le coût du traitement
change-t-il en fonction
du médicament ?

SUIVI



Quelle est la
surveillance imposée
par ce médicament ?



FACTEURS VIII STANDARDS (RECOMBINANT OU PLASMATIQUE)

FACTEURS VIII À DURÉE D'ACTION PROLONGÉE (RECOMBINANT Fc OU PRODUITS PÉGYLÉS)

Le tarif national négocié à l'unité est le même quel que soit le facteur VIII, les facteurs sont pris en charge à 100 % par l'assurance maladie.

Néanmoins la concurrence et les appels d'offre au sein des établissements de santé font que le tarif négocié au niveau national peut être diminué.

A ce jour, aucun élément ne permet d'affirmer que le coût annuel avec les concentrés à durée d'action prolongée diminuerait, comme une réduction du nombre d'injections pourrait le laisser penser ; en effet, il faut considérer le nombre total d'injections réalisées (prophylaxie + injections supplémentaires). En l'absence de réelle concurrence sur ces produits à la date de rédaction de cet outil, les prix dans les différents établissements de santé varient peu par rapport au tarif national négocié.

COÛT

Lors de l'instauration d'un traitement ou de changement de médicament, une surveillance plus rapprochée est fortement recommandée : surveillance clinique (nombre de saignements, nombre d'injections supplémentaires, ressenti du patient...) et biologique (recherche d'inhibiteur, dosage de facteur VIII...).

SUIVI



VOTRE ESPACE POUR NOTER VOS REMARQUES OU VOTRE SENTIMENT

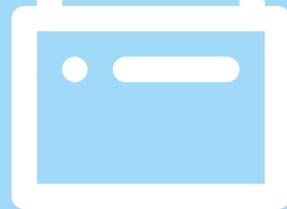
QUESTIONS FRÉQUEMMENT POSÉES
PAR LES PATIENTS/PARENTS

ACTIVITÉS



Comment adapter mon traitement en fonction mes activités (sportives, professionnelles, etc.) ?

CHIRURGIE



Qu'en est-il de la chirurgie avec ce médicament ?



FACTEURS VIII STANDARDS
(RECOMBINANT OU PLASMATIQUE)

FACTEURS VIII À DURÉE D'ACTION PROLONGÉE
(RECOMBINANT Fc OU PRODUITS PÉGYLÉS)

Moment préférable pour l'injection : le matin ou juste avant l'activité.

La prophylaxie peut être adaptée selon l'activité physique prévue.

Une injection peut permettre une activité physique à distance de l'injection.

La dose et le rythme des injections seront adaptés au type de chirurgie et au taux de facteur VIII mesuré.

Comparativement aux concentrés standards :
le nombre total d'injections peut parfois être réduit.
la prise en charge globale peut parfois être moins lourde (durée d'hospitalisation, mobilité plus rapide...).

ACTIVITÉS

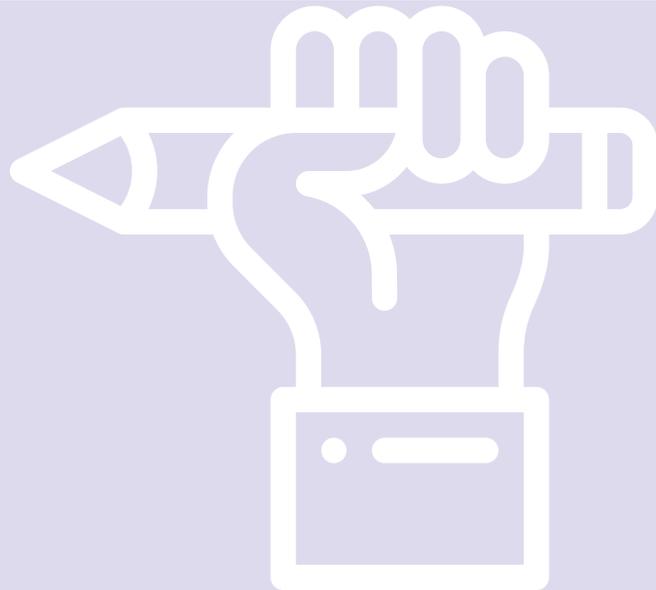
CHIRURGIE



VOTRE ESPACE POUR NOTER VOS REMARQUES OU VOTRE SENTIMENT

QUESTIONS FRÉQUEMMENT POSÉES
PAR LES PATIENTS/PARENTS

EFFETS SECONDAIRES



Quels effets
secondaires peuvent
survenir avec ce
médicament ?
(HORS INHIBITEUR)



Quel est le risque
de développer
un inhibiteur avec
ce médicament ?

PUI*



Le traitement est-il
disponible partout
sur le territoire ?

*PUI : Pharmacie à Usage Intérieur qui se situe donc à l'intérieur d'un établissement de santé



FACTEURS VIII STANDARDS (RECOMBINANT OU PLASMATIQUE)

FACTEURS VIII À DURÉE D'ACTION PROLONGÉE (RECOMBINANT Fc OU PRODUITS PÉGYLÉS)

Si les consignes pour l'injection intraveineuse sont bien respectées, les effets secondaires (hors inhibiteur) sont rares. Ceux-ci sont connus et répertoriés. Il n'y a pas eu d'effets secondaires graves directement reliés au médicament dans les études.

Au long cours, les effets secondaires ne sont pas encore connus à la date de rédaction.

Pour tous les patients, une recherche d'inhibiteur est réalisée avant et après le changement de médicament. La formation d'anticorps (inhibiteur) anti-facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Le risque de développer un inhibiteur est corrélé entre autres, à l'exposition au type de facteur VIII et aux facteurs génétiques.

Pour les patients n'ayant jamais reçu de médicament : il existe un risque de développer un inhibiteur (environ un tiers des patients atteints d'hémophilie A sévère, environ 5 % des patients atteints d'hémophilie A modérée/mineure).

Pour les patients n'ayant jamais reçu de médicament : à date de rédaction, il n'existe aucune donnée.

Pour les patients déjà traités et sans antécédent d'inhibiteur : il existe très peu de risque après le changement d'un concentré standard pour un autre concentré standard.

Pour les patients déjà traités et sans antécédent connu d'inhibiteur : l'apparition d'inhibiteur a été rapportée dans de très exceptionnels cas après un changement d'un concentré standard par un concentré à durée d'action prolongée.

Pour les patients déjà traités, avec antécédent d'inhibiteur : pour le passage d'un concentré standard pour un autre concentré standard, il peut exister un risque (faible) de réapparition de l'inhibiteur lors des 50 premières injections. Là aussi, il faut surveiller ce risque.

Pour les patients déjà traités, avec antécédent d'inhibiteur : a priori, peu de risque mais il est préférable d'être prudent et de bien surveiller. Si vous avez eu une tolérance immune, le changement de produit doit être bien discuté avec votre médecin référent.

Tous les concentrés de facteur VIII ne sont pas disponibles immédiatement dans toutes les PUI*, celles-ci ayant principalement les concentrés pour lesquels elles ont des patients réguliers. Lors des déplacements, il faut anticiper les besoins en emportant un stock suffisant avec soi et prévenir la PUI la plus proche en amont de sa venue (prévoir un temps minimum de 2 à 4 j). En cas d'extrême urgence, seuls les concentrés disponibles seront fournis.

EFFETS SECONDAIRES

PUI*



QUESTIONS FRÉQUEMMENT POSÉES
PAR LES PATIENTS/PARENTS

FVIII (DE A À H)

ADVATE®

PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT

DEMANDEZ À VOTRE CENTRE DE VOUS
ENTRAÎNER SUR UN KIT FACTICE



Comment se
présente le
médicament ?

* sans être à nouveau au réfrigérateur

Laboratoire/ Dénomination Commune Internationale/ Origine/Type de concentré		SHIRE/ Octocog alfa/ Recombinant/Standard		
Milieu de culture/ Caractéristiques (Médicament d'origine recombinante)		Cellule CHO/ rFVIII pleine longueur		
Etapes spécifiques d'inactivation virale ou d'élimination d'agents infectieux		Solvant détergent		
Conservation	Entre + 2 °C et 8°C/ Durée (à partir de la date de fabrication)	Oui/2 ans		
	Température ambiante/Durée	<25 °C/6 mois*		
Vitesse d'injection		La recommandation d'injection par les centres est de		
Présentation		250 UI/500 UI/ 1000 UI/1500 UI	2000 UI/ 3000 UI	
Volume final à injecter		2 ml	5 ml	
Kit de perfusion	Matériel séparé des produits		Oui	
	Solvant	en seringue pré-remplie	Non	
		Flacon	Oui lié au flacon de produit	
	Volume de la seringue		10 ml	
	Taille de l'épicrânienne		25 G	23 G
	Tampons alcoolisés		2	
	Pansement		2	
Compresse/ Champ stérile		Oui/Non		



AFSTYLA®

ELOCTA®

FACTANE®

CSL BEHRING/ Lonococog alfa/ Recombinant/Standard		SOBI/ Efmoctocog alfa/ Recombinant/Longue durée d'action	LFB/ Facteur VIII humain/ Plasma humain/Standard		
Cellule CHO/ rFVIII simple chaîne		Cellule HEK 293/ rFVIII délété/ Fusion fragment monomère Fc d'Ig	Sans objet		
Solvant détergent Nanofiltration 20 nm		Solvant détergent Nanofiltration 15 nm	Solvant détergent Nanofiltration 15-35 nm		
Oui/3 ans		Oui/4 ans	Oui/3 ans		
<25 °C/3 mois*		<30 °C/6 mois*	<25 °C/6 mois*		
2 à 4 ml/min pour un confort du patient et pour maintenir un capital veineux en bon état.					
250 UI/500 UI/1000 UI	1500 UI/2000 UI/2500 UI/ 3000 UI	250 UI/500 UI/1000 UI/1500 UI/2000 UI/ 3000 UI	250 UI	500 UI/1000 UI	2000 UI
2,5 ml	5 ml	3 ml	2,5 ml	5 ml	10 ml
Oui		Non	Oui		
Non		Oui non graduée	Non		
Oui		Non	Oui		
5 ml	10 ml	3 ml	10 ml	20 ml	30 ml
25 G		23 G (possibilité de 25 G et 27 G hors kit)	23 G		
2		2	2		
1		2	1		
Non/Non		Oui/Non	Oui/Oui		



**QUESTIONS FRÉQUEMMENT POSÉES
PAR LES PATIENTS/PARENTS**

FVIII (DE K À R)

KOVALTRY®

NOVOEIGHT®

**DEMANDEZ À VOTRE CENTRE DE VOUS
ENTRAÎNER SUR UN KIT FACTICE**

PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT



**Comment se
présente le
médicament ?**

Laboratoire/ Dénomination Commune Internationale/ Origine/Type de concentré		BAYER/ Octocog alfa/ Recombinant/Standard		NOVONORDISK/ Turoctocog alfa/ Recombinant/Standard		
Milieu de culture/ Caractéristiques (Médicament d'origine recombinante)		Cellule BHK/ rFVIII pleine longueur		Cellule CHO/ rFVIII tronqué/déléte		
Etapas spécifiques d'inactivation virale ou d'élimination d'agents infectieux		Nanofiltration 20 nm		Solvant détergent Nanofiltration 20 nm		
Conservation	Entre + 2 °C et 8°C/ Durée (à partir de la date de fabrication)	Oui/30 mois		Oui/30 mois		
	Température ambiante/Durée	<25 °C/12 mois*		<30 °C/9 mois* entre 30°C et 40°C/3 mois*		
Vitesse d'injection		La recommandation d'injection par les centres est de				
Présentation		250 UI/500 UI/ 1000 UI	2000 UI/ 3000 UI	250 UI/500 UI/ 1000 UI/2000 UI/ 3000 UI		
Volume final à injecter		2,5 ml	5 ml	4 ml		
Kit de perfusion	Matériel séparé des produits		Non		Oui	
	Solvant	en seringue pré-remplie	Oui non graduée		Oui graduée	
		Flacon	Non		Non	
	Volume de la seringue		2,5 ml	5 ml	5 ml	
	Taille de l'épicrânienne		25 G		25 G	
	Tampons alcoolisés		2		2	
	Pansement		2		2	
	Compresse/Champ stérile		Oui/Non		Oui/Non	

* sans être à nouveau au réfrigérateur



NUWIQ®

OCTANATE®

OCTANATE® LV

REFACTO AF®

OCTAPHARMA/ Simoctocog alfa/ Recombinant/Standard	OCTAPHARMA/ Facteur VIII humain/ Plasma humain/Standard		OCTAPHARMA/ Facteur VIII humain/ Plasma humain/Standard	PFIZER/ Moroctocog alfa/ Recombinant/Standard
Cellule HEK 293/ rFVIII tronqué/délété	Sans objet		Sans objet	Cellule CHO/ rFVIII tronqué/délété
Solvant détergent Nanofiltration 20 nm	Solvant détergent Chauffage à sec		Solvant détergent Chauffage à sec	Solvant détergent Nanofiltration 35 nm
Oui/2 ans	Oui/2 ans		Oui/2 ans	Oui/<3 ans
<25 °C/1 mois*	Non		Non	<25 °C/3 mois*
2 à 4 ml/min pour un confort du patient et pour maintenir un capital veineux en bon état.				
250 UI/500 UI/1000 UI/2000 UI	250 UI	500 UI/1000 UI	500 UI/1000 UI	250 UI/500 UI/1000 UI/2000 UI/ 3000 UI
2,5 ml	5 ml	10 ml	5 ml	4 ml
	Non		Non	Non
Oui non graduée	Non		Non	Oui non graduée
Non	Oui		Oui	Non
2,5 ml	10 ml		10 ml	4 ml
25 G	25 G		25 G	23 G
2	2		2	2
2	Non		Non	1
Non/Non	Non/Non		Non/Non	Oui/Non



APRÈS AVOIR PRIS CONNAISSANCE DE TOUTES CES INFORMATIONS...

1. Vos priorités ont-elles changé ? Comparez avec ce que vous aviez retenu initialement page 3

- La durée d'action
- L'efficacité
- La technologie employée
- Le coût
- Le suivi avec ce médicament
- Les injections en fonction de l'activité du jour
- L'adaptation en cas de chirurgie
- Les effets secondaires
- La disponibilité en pharmacie hospitalière (PUI*)
- La présentation du médicament



*PUI : Pharmacie à Usage Intérieur qui se situe donc à l'intérieur d'un établissement de santé



Notes

Ce support d'aide à la décision a pour vocation d'être partagé et discuté avec l'équipe de votre Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (ex-CRTH) pour qu'ensemble vous puissiez faire le choix qui vous convient le mieux. L'Association française des hémophiles (AFH) se tient également à votre disposition pour vous accompagner dans ce choix.

La décision que vous prendrez au final avec votre équipe médicale doit tenir compte de votre expérience, de vos préférences et de ce qui est le plus important pour vous, au regard des informations qui ont attiré votre attention.

Ce support a été conçu par un groupe de travail autour de la prise de décision partagée. Il s'agit d'un groupe interdisciplinaire composé de spécialistes de l'hémophilie et de représentants de l'AFH.

Sources des informations : caution scientifique du groupe de travail et résumés des caractéristiques des médicaments

Date de conception-rédaction : septembre 2018

Révision été 2021 sur la page 16

