



# Evolution de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie

Anne Lienhart

Valérie Chamouard

ACOPHRA Lyon jeudi 24 novembre 2016



# Rappels : épidémiologie

- 2 types d'hémophilie A – B
- 3 sévérités du déficit : sévère, modérée, mineure
- Récessif lié à l'X.
  - HA : 1/5000 naissances de garçons
  - HB : 1/30000 naissances de garçons
- En France : 6751 hémophiles
  - 5513 HA + 1238 HB dont 2182 sévères et 1125 modérés (dont 20 femmes)
  - 1974 de moins de 18 ans dont 705 sévères
  - De 1992 à 2012 : 40 naissances Hs par an
    - Depuis 2013 : 31, 28, 15 (réseau France Coag ;2016)
- Espérance de vie : 10 ans de moins qu'un non hémophile
  - Dans le réseau France Coag de 1994 à 2011 l'âge de décès était :
  - 49,1 ans pour les HA ( 44,8 ans pour les sévères)
  - 57,2 ans pour les HB ( 55,8 ans pour les sévères)

# Rappels : clinique



Forme sévère = hémophilie maladie

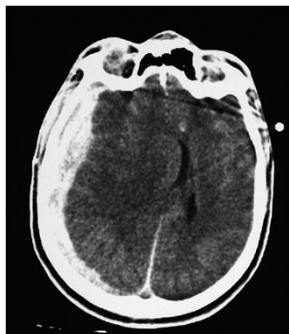
- Risque d'accidents hémorragiques "spontanés"

114 patients ont présenté une hrgie engageant le pronostic vital

- 70 % articulaires : genou, cheville, coude
- 25 % musculaires : risque vital ou fonctionnel
- 5 % hémorragies intracavitaires

- Hématuries
- Hémorragies digestives
- Hémorragies intra cérébrales

- 80 épisodes chez 80 patients dont 10 patients ont plus d'un épisode
- 59 épisodes chez 53 patients de moins de 18 ans dont 25 dans la 1 ère année de vie ( 12 dans le premier mois)



# Complications de la maladie :

## Arthropathie : pluriarticulaire



L'hémophilie est une maladie qui se traite mais ne se guérit pas!

# HISTORIQUE DU TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE

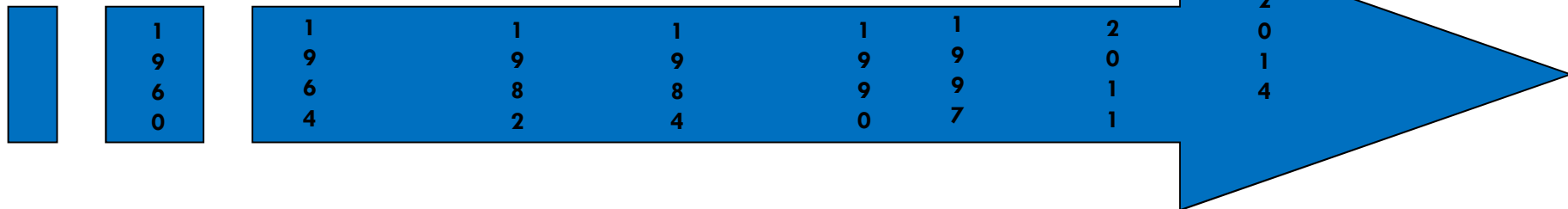
6

1818  
1840  
1921  
1940

**Blundell:** Première transfusion sanguine  
**Lane:** Première transfusion sanguine / patient hémophile  
**Oliver:** Premier centre de don de sang (London)  
**Cohn:** Fractionnement des protéines plasmatiques

EV = 11 ans

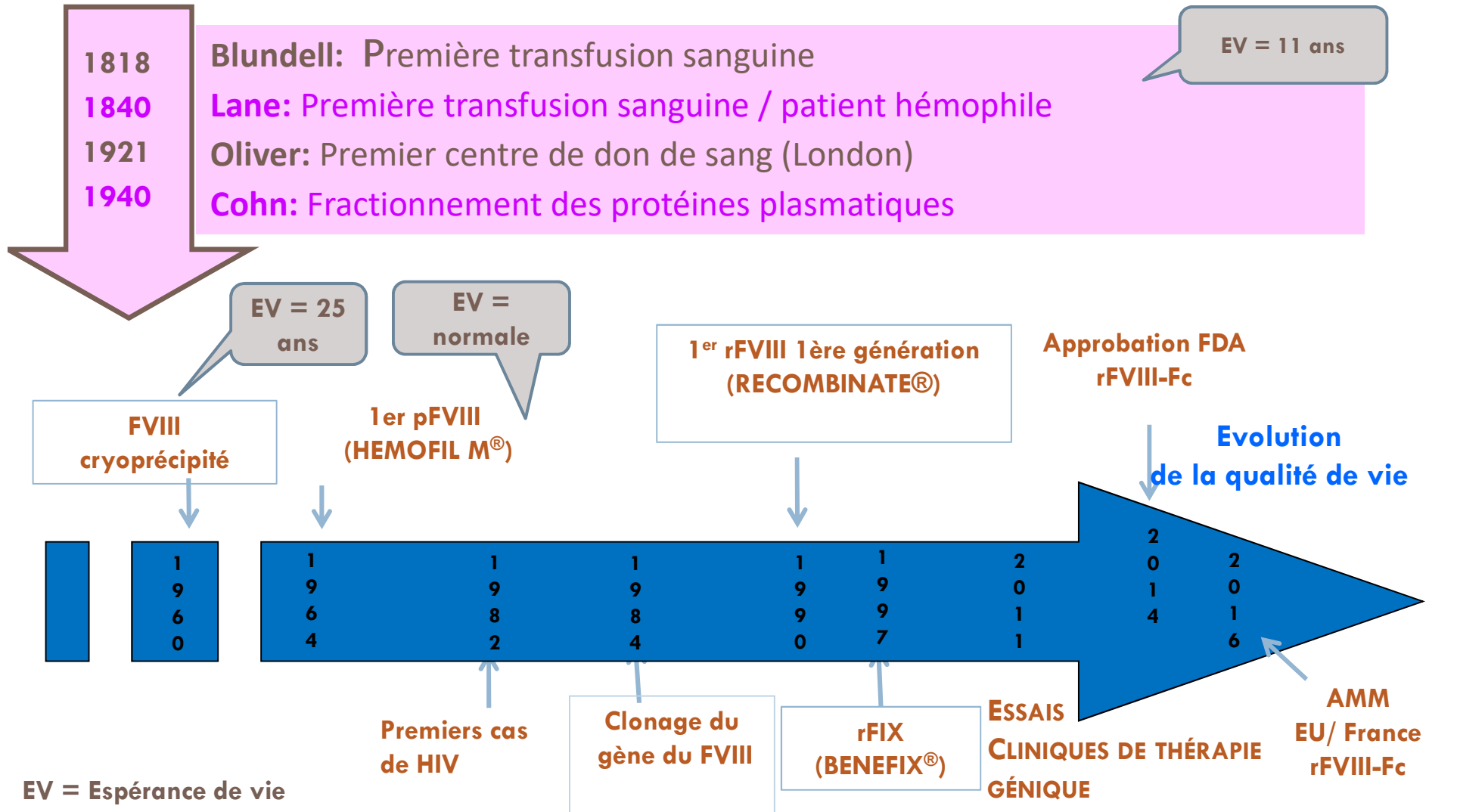
Evolution  
de la qualité de vie



EV = Espérance de vie

# HISTORIQUE DU TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE

7



8

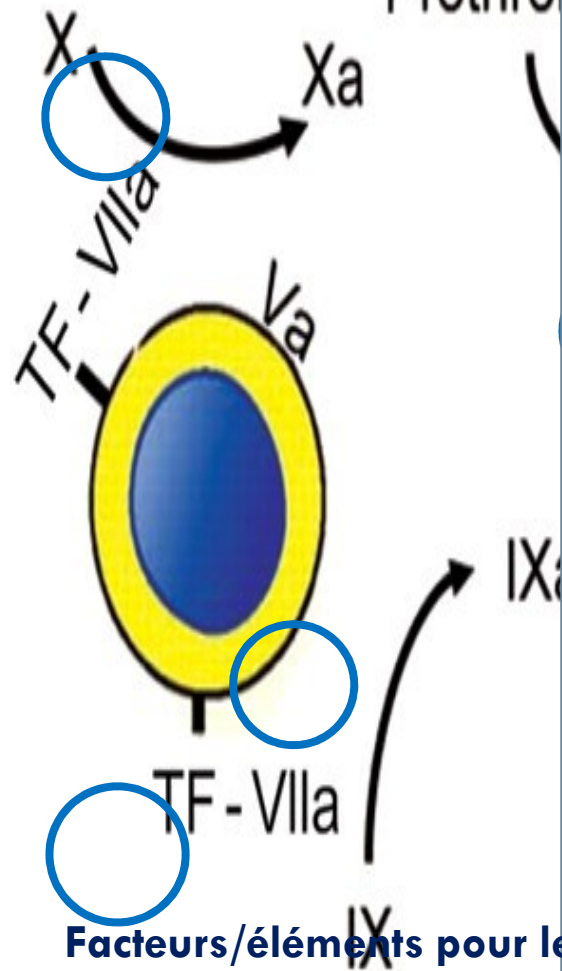
# Médicaments disponibles

Maladies hémorragiques



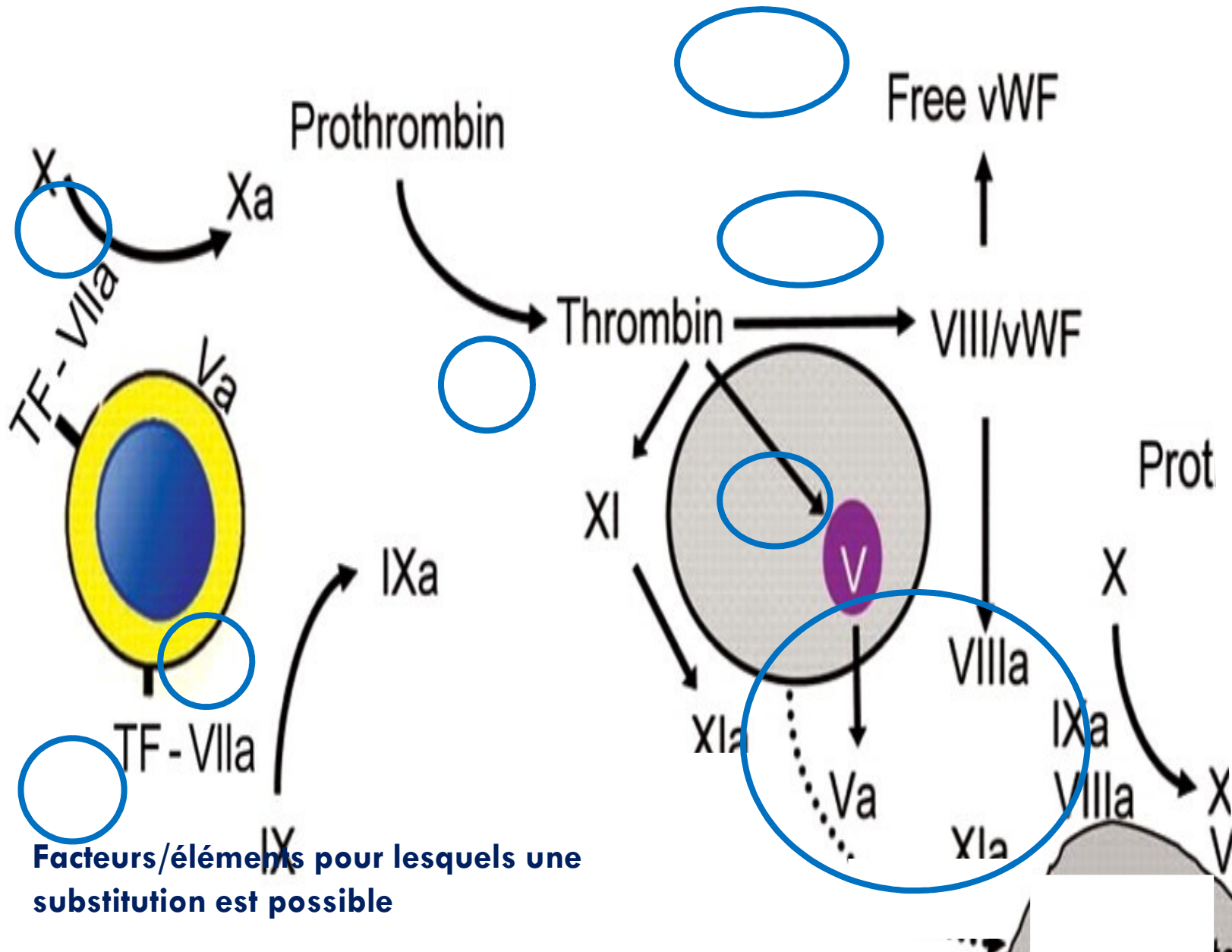
Initiation

Prothrom

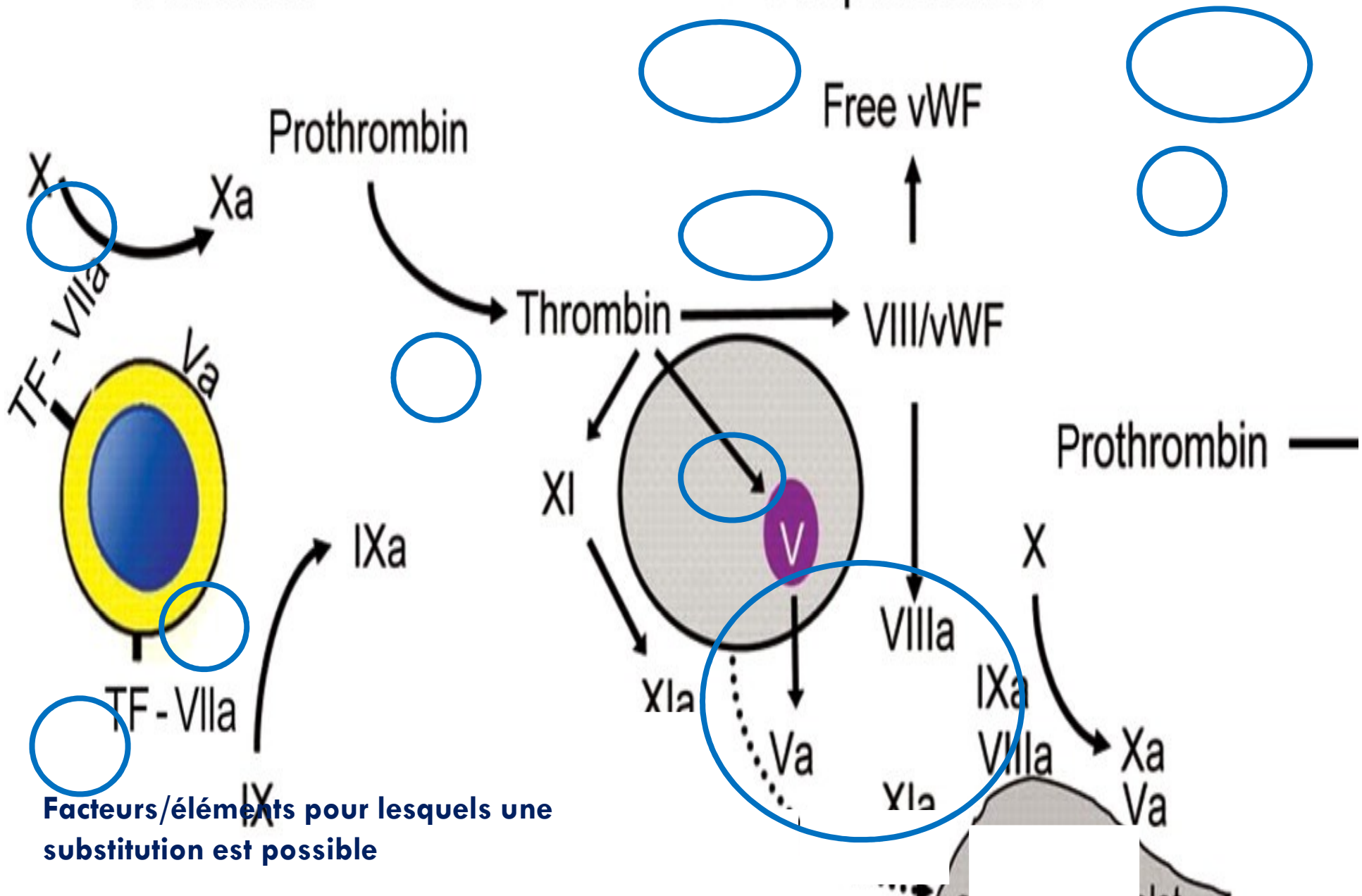


**Facteurs/éléments pour lesquels une substitution est possible**

Initiation —————> Amplification —



Initiation → Amplification



**Facteurs/éléments pour lesquels une substitution est possible**

# Principe du traitement

12

- Concentrés de FVIII ou FIX
  - Plasmatique
  - Recombinant
- Voie Intraveineuse
- Type de traitement
  - A la demande
  - Prophylaxie
- Complications :
  - Allergie
  - Inhibiteurs

# FACTEURS VIII / IX DISPONIBLES EN 2016

**FVIII**

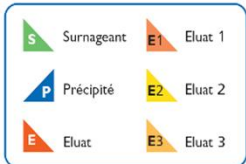
**plasmatique**

**1/2 vie normale**  
(8-12 h chez adulte)

**FIX**

**plasmatique**

**1/2 vie normale**  
(12-18 h chez adulte)



**DON**

Contrôles biologiques et déleucocytation

**Plasma congelé**

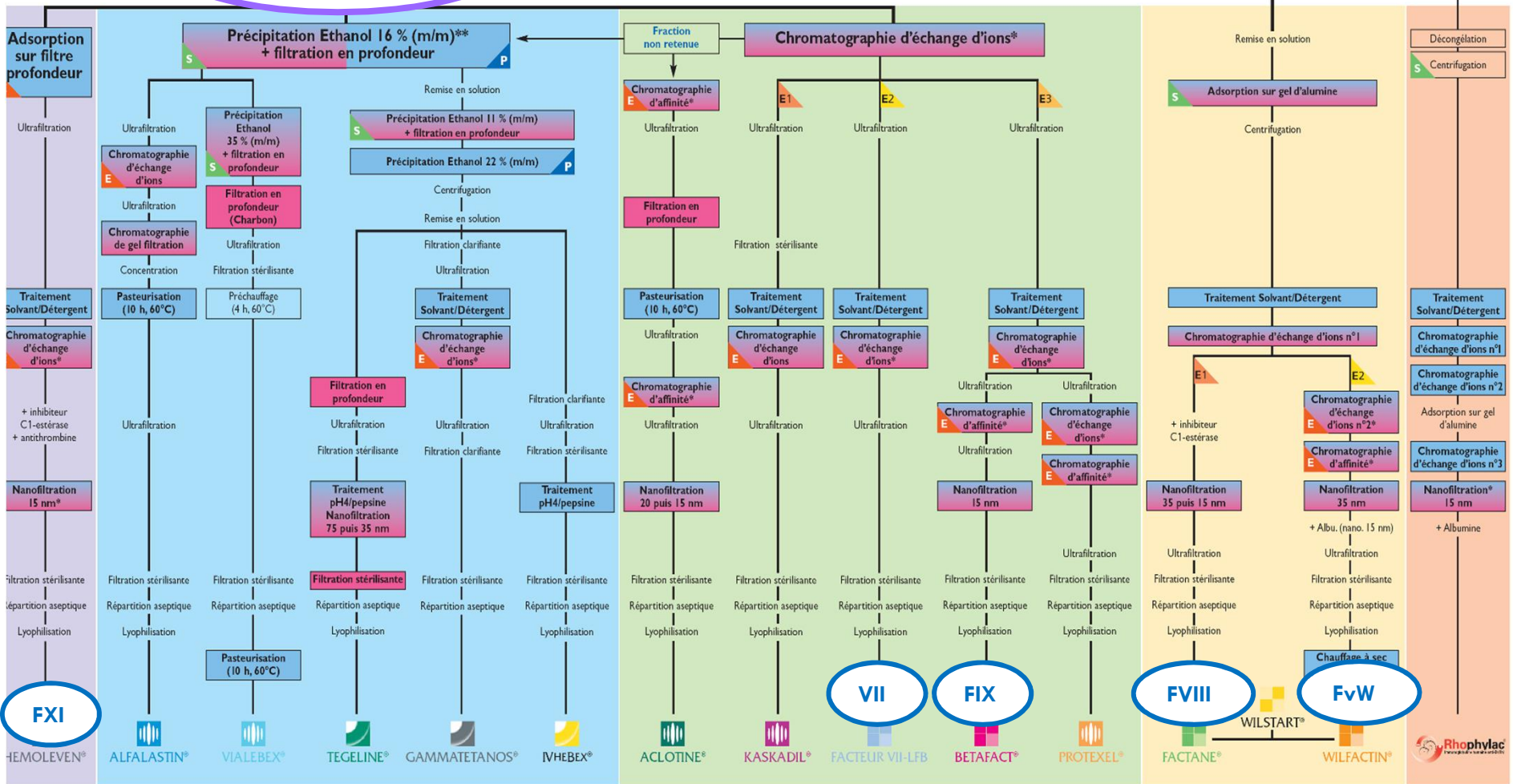
**Etapes de sécurisation**

- Etapes contribuant à la sécurisation vis-à-vis du risque viral.
- Etapes contribuant à la sécurisation vis-à-vis du risque prion.
- Etapes contribuant à la sécurisation vis-à-vis des risques viral et prion.

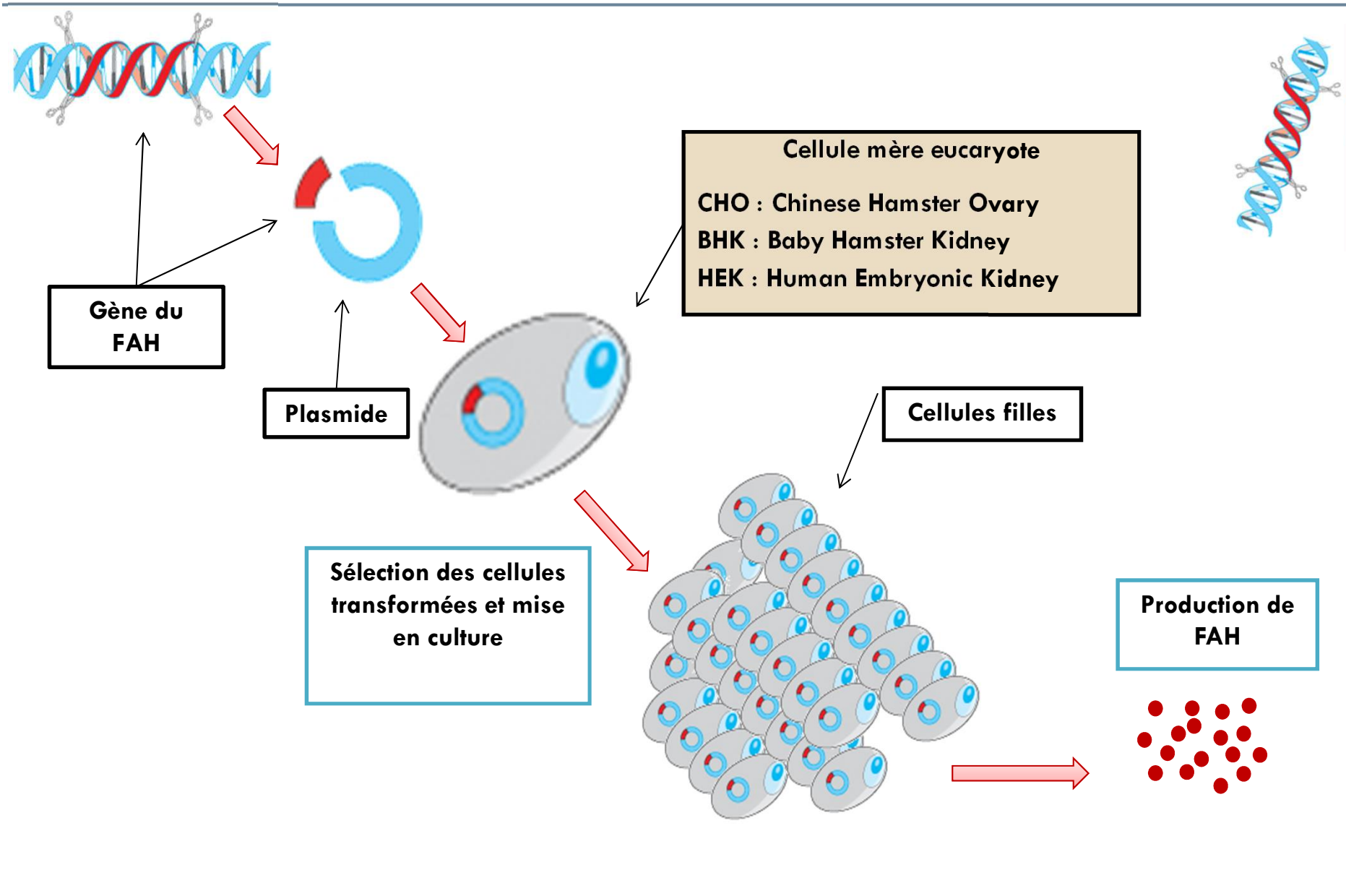
Des bibliographies concernant l'efficacité vis-à-vis du risque prion : www.afssaps.sante.fr  
 ne susceptible de contribuer à la sécurisation vis-à-vis du risque théorique vMCJ des médicaments  
 préparés à partir du surnageant (et non pour ceux issus du précipité).  
 Pour une information sur les caractéristiques du produit.

**SURNAGEANT**

**CRYOPRÉCIPITÉ**



# FACTEURS VIII / IX DISPONIBLES EN 2016





# FACTEURS VIII / IX DISPONIBLES EN 2016

**FVIII**  
 plasmatique  
 1/2 vie normale  
 (8-12 h chez adulte)

**FACTANE®**  
**OCTANATE®**

**FIX**  
 plasmatique  
 1/2 vie normale  
 (12-18 h chez adulte)

**BETAFACT®**  
**MONONINE®**  
**OCTAFIX®**

**Recombinant: rFVIII 1/2 vie normale (8-12h chez adulte)**

**rFVIII entier ou pleine longueur**

**rFVIII B délété ou B tronqué**

**BHK**  
 2ème  
 génération

**CHO**  
 3ème  
 génération

**BHK**  
 3ème  
 génération

**CHO**  
 3ème  
 génération

**HEK 293**  
 3ème  
 génération

**Octocog a**  
**KOGENATE**  
**BAYER®**  
**HELIXATE**  
**NEXGEN®**

**Octocog a**  
**ADVATE®**

**Octocog a**  
**KOVALTRY®**  
**IBLIAS®**

**Morcotocog a**  
**REFACTO AF®**

**Simoctocog a**  
**NUWIQ®**

**Turoctocog a**  
**NOVOEIGHT®**

**Recombinant: rFIX 1/2 vie normale (12-18h chez adulte)**

**rFIX entier ou pleine longueur**

**CHO 3ème génération**

**Nonacog a**  
**BENEFIX®**

**Nonacog gamma**  
**RIXUBIS®**  
**IXINITY®**



17

## Médicaments prochainement disponibles

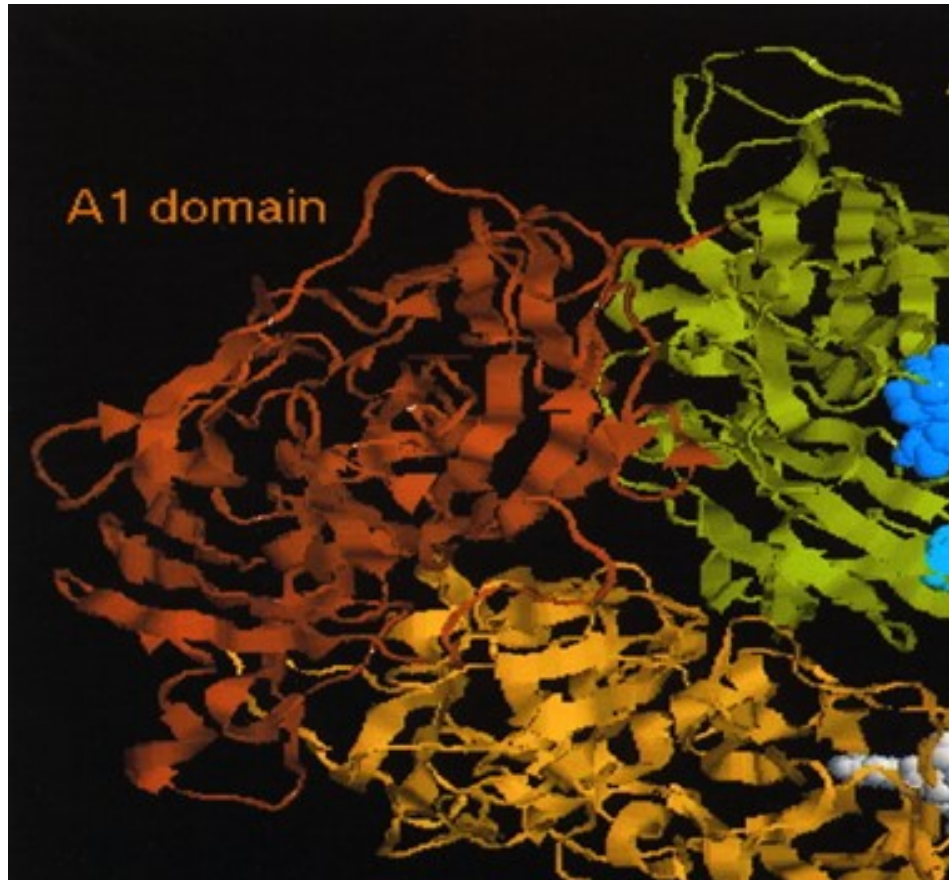
Exemple de l'hémophilie

# Quelles évolutions? Quelles pistes?

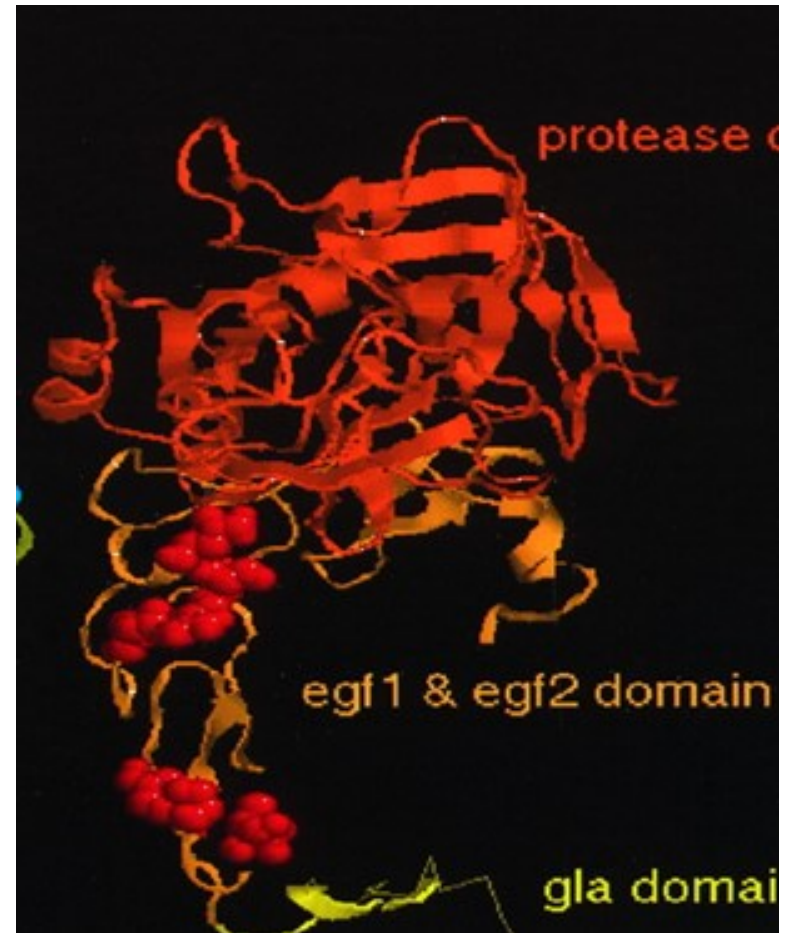
18

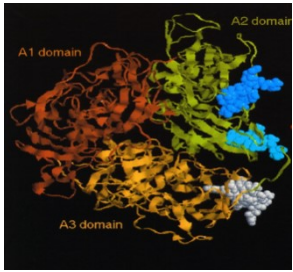
- **Recherches sur l'amélioration des propriétés des médicaments existants**
  - Amélioration de l'activité coagulante des facteurs de coagulation → **modification de la molécule**
  - Allongement de la durée de vie des facteurs de coagulation → **protéine de fusion**
  - Trouver des nouveaux modes d'administration → sous cutané
  - Réduire les risques d'apparition d'inhibiteurs chez les patients hémophiles
- **Recherche sur des modifications de la molécule initiale**

FVIII

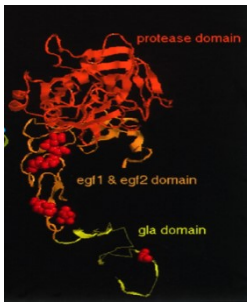
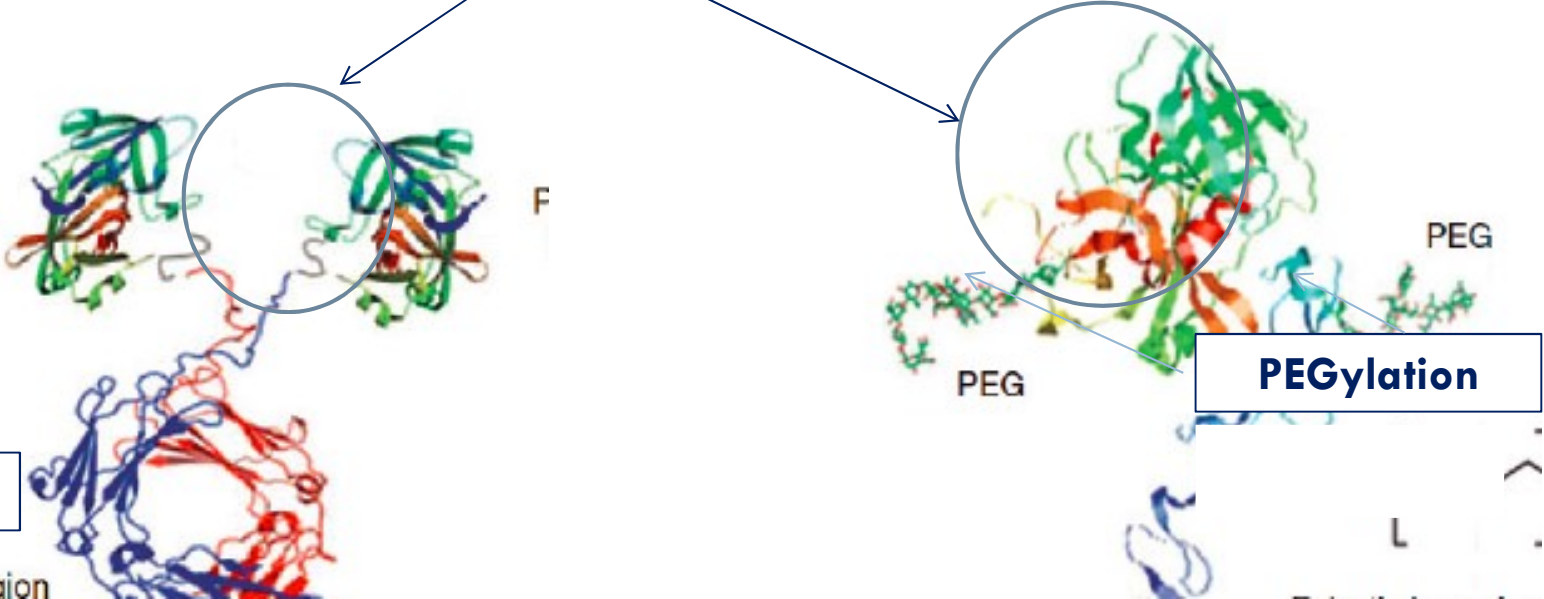


FIX





**FVIII**

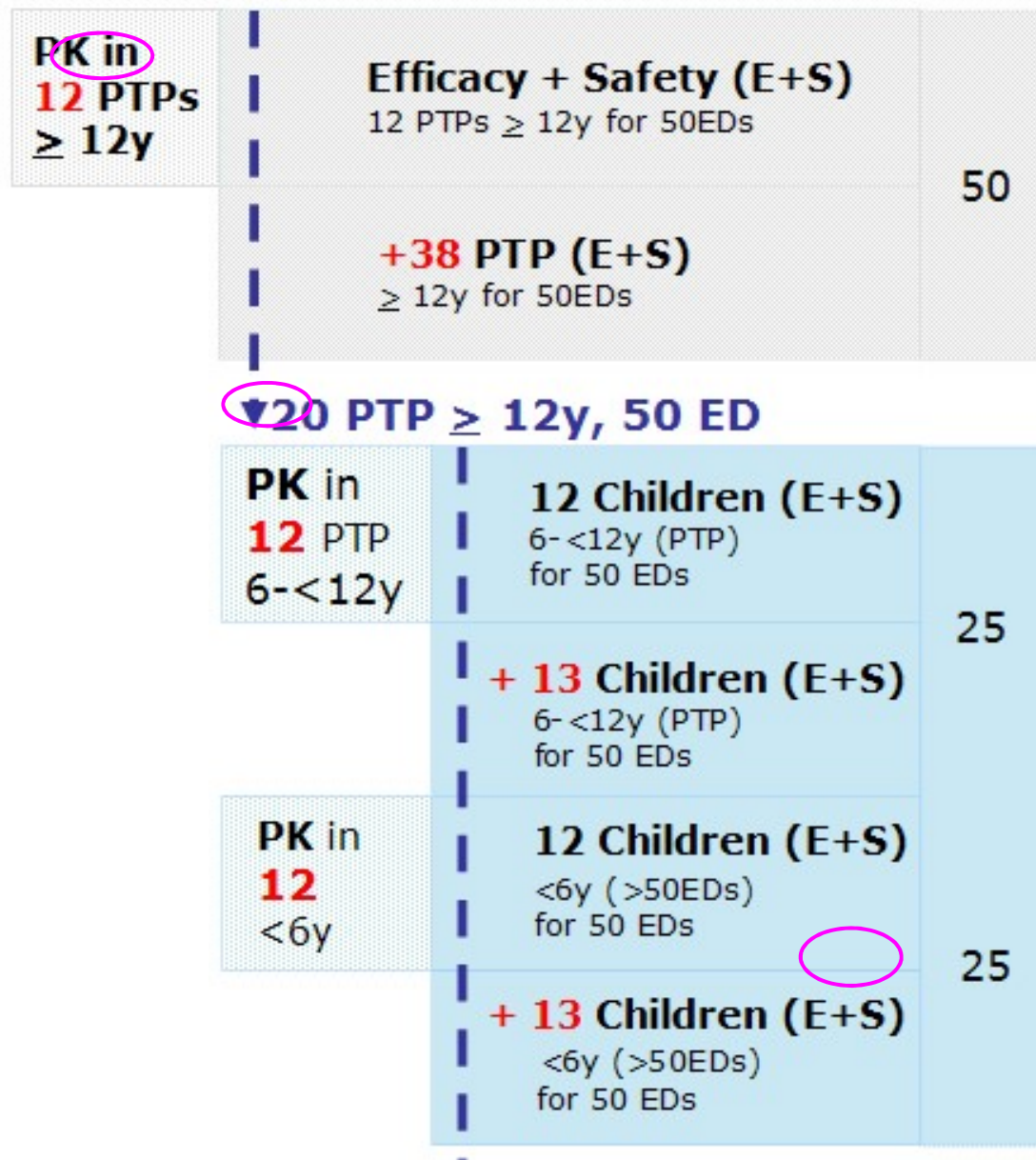


# Principes généraux de l'évaluation clinique des FAH

- 2 normes encadrent les EC des FVIII et FIX dans l'EU:
  - EMA/CHMP/BPWP/144552/2009
  - EMA/CHMP/BPWP/144533/2009
- Deux notions sont à envisager pour l'évaluation clinique d'un FAH :
  - FAH issu d'une modification du procédé de fabrication
    - Seule des études de bioéquivalence sont requises
  - FAH totalement innovant
    - Un développement clinique complet est nécessaire
- Un dogme :
  - On débute les essais chez les **PTPs** (*patients préalablement traités*) de plus de 12 ans
  - La population **PUPs** (*patients naïfs*) est évaluée en dernier lieu.



## Pre-authorisation



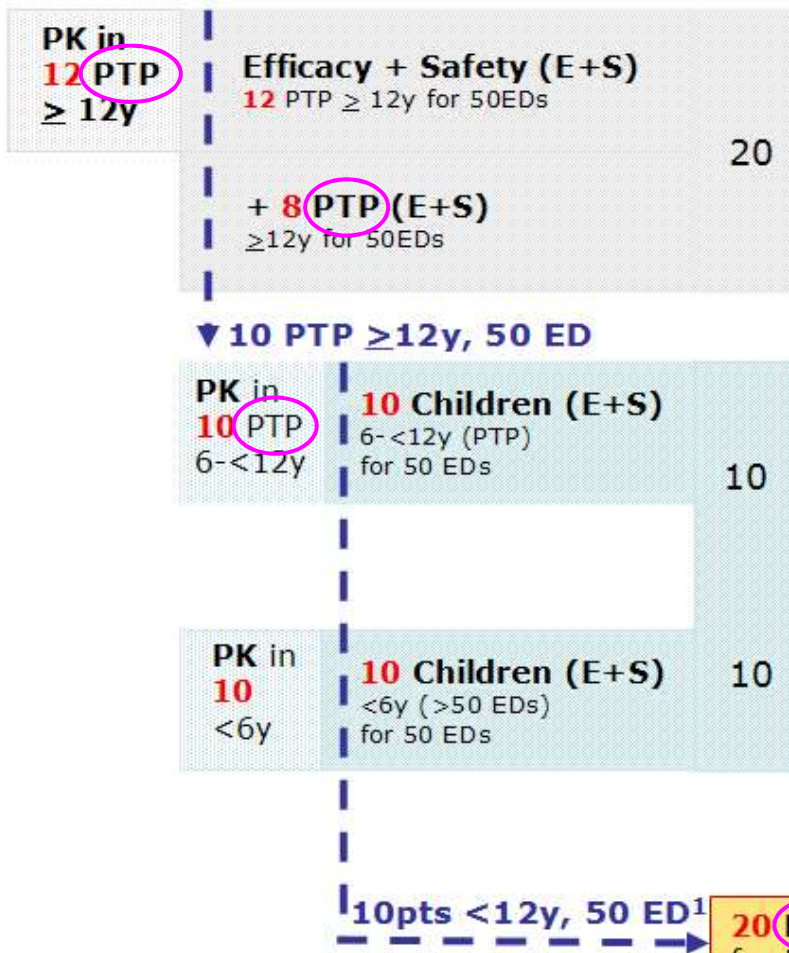
## Post-authorisation

**MA** (earliest time point)

**PMI:**  
**200 PTP** for 100 EDs in total (PTP from pre-authorisation studies can be followed up to 100 EDs, "new" PTPs for 100 EDs; PMI study participant should include at least 60 PTP <12y based on age distribution in haemophilia (e.g. Soucie *et al* 1994))

FVIII

## Pre-authorisation



## Post-authorisation

**MA** (earliest time point)

**PMI:**  
**50 PTP** for 100 EDs in total (PTP from pre-authorisation studies can be followed up to 100 EDs, "new" PTP for 100 EDs;

**FIX**

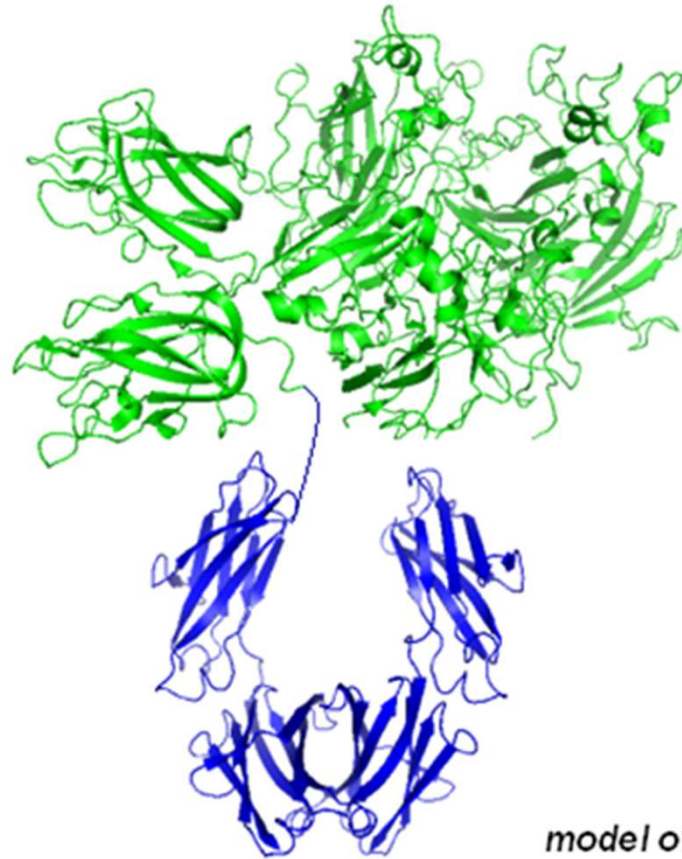
**20 PUPs<sup>2,3</sup> (E+S)** for 50 EDs

**20- 40 PUPs** (20 from E+S and 20 new) follow up to 100 EDs post-approval

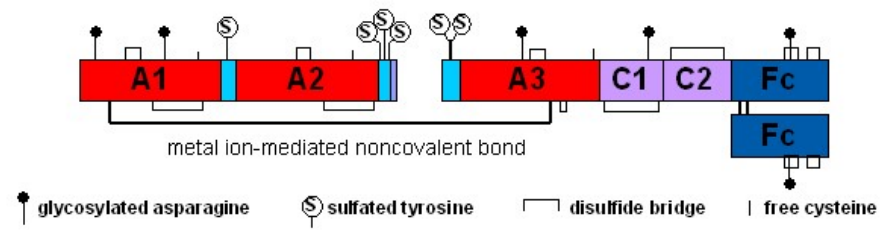
**SmPC of novel products: Indication is restricted until data from 20 PUPs (E+S) are available!**

<sup>1</sup> min. 5 patients <6y and pk in children 0-<12y completed  
<sup>2</sup> plasma-derived factor VIII products = case by case  
<sup>3</sup> completion of clinical study in 20 PUPs not required for initial MAA, however for approval of indication in PUPs for novel products

# Facteur VIII à demi vie prolongée



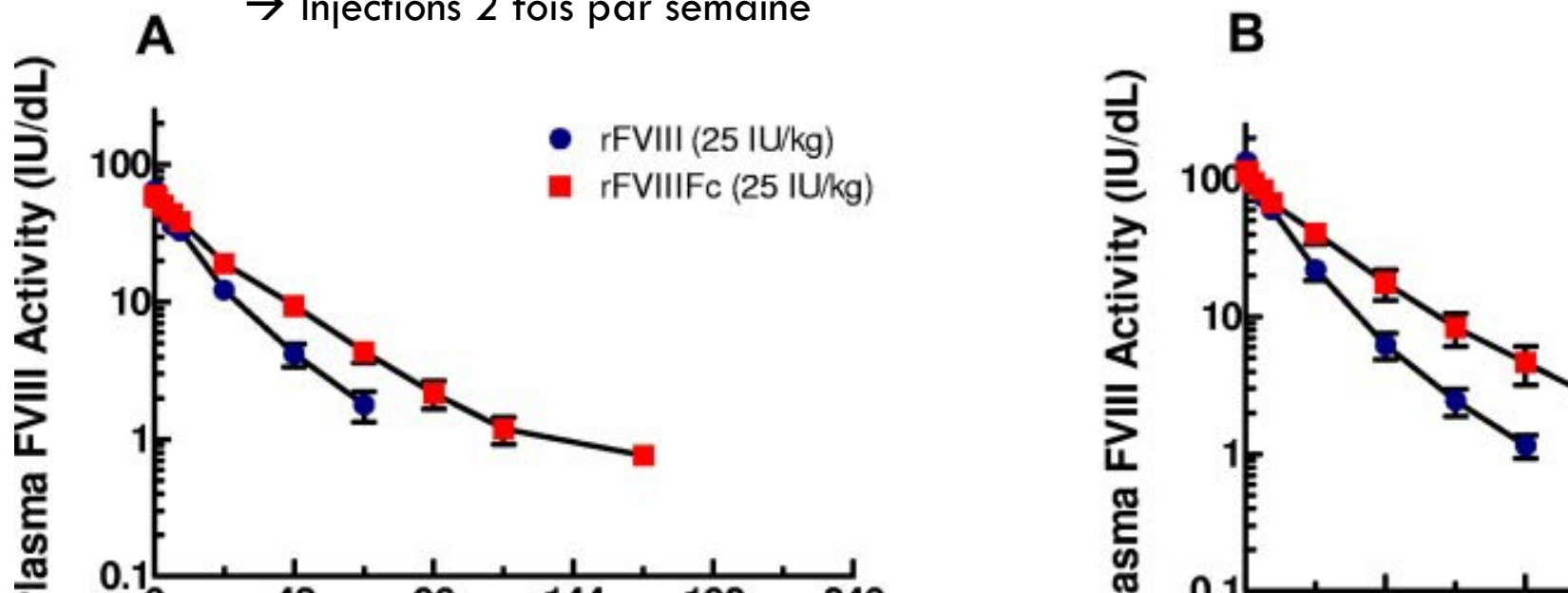
## rFVIII-Fc





# Profils PK comparatifs rFVIII/rFVIII-Fc

En moyenne la  $\frac{1}{2}$  vie est multipliée par 1,3 – 1,4 soit  
→ Injections 2 fois par semaine



Powell, Blood, 2012, 19:3031-37

Simulation Monte Carlo :

À la dose de 65 UI/kg : 66,4% des patients recevant du rFVIII-Fc versus 11% des patients recevant du rFVIII ont un taux de FVIII > 4% à J4 post injection

# Paramètres PK du rFVIII Fc

Paramètres PK	25 UI/kg (n=6) Moyenne (valeurs extrêmes)	65 UI/kg (n=9) Moyenne (valeurs extrêmes)
C <sub>max</sub> (UI/dL)	60,5 (53,1-69)	119 (103-136)
AUC (hxUI/mL)	14,8 (11,6-18,8)	28 (19,8-39,7)
Cl (ml/h/kg)	1,68 (1,31-2,15)	2,32 (1,64-3,29)
V <sub>d</sub> (ml/kg)	45,4 (39,3-52,5)	62,8 (55,2-71,5)
½ vie (h)	18,8 (14,8-23,8)	18,8 (14,3-24,5)
Récupération (UI/dL par UI/kg)	2,44 (2,1-2,81)	1,83 (1,59-2,10)

Powell, Blood, 2012, 19:3031-37

# Paramètres PK du rFVIII Fc

Paramètres PK	25 UI/kg (n=6) Moyenne (valeurs extrêmes)	65 UI/kg (n=9) Moyenne (valeurs extrêmes)
C <sub>max</sub> (UI/dL)	60,5 (53,1-69)	119 (103-136)
AUC (hxUI/mL)	14,8 (11,6-18,8)	28 (19,8-39,7)
Cl (ml/h/kg)	1,68 (1,31-2,15)	2,32 (1,64-3,29)
V <sub>d</sub> (ml/kg)	45,4 (39,3-52,5)	62,8 (55,2-71,5)
½ vie (h)	<b>18,8 (14,8-23,8)</b>	<b>18,8 (14,3-24,5)</b>
Récupération (UI/dL par UI/kg)	2,44 (2,1-2,81)	1,83 (1,59-2,10)

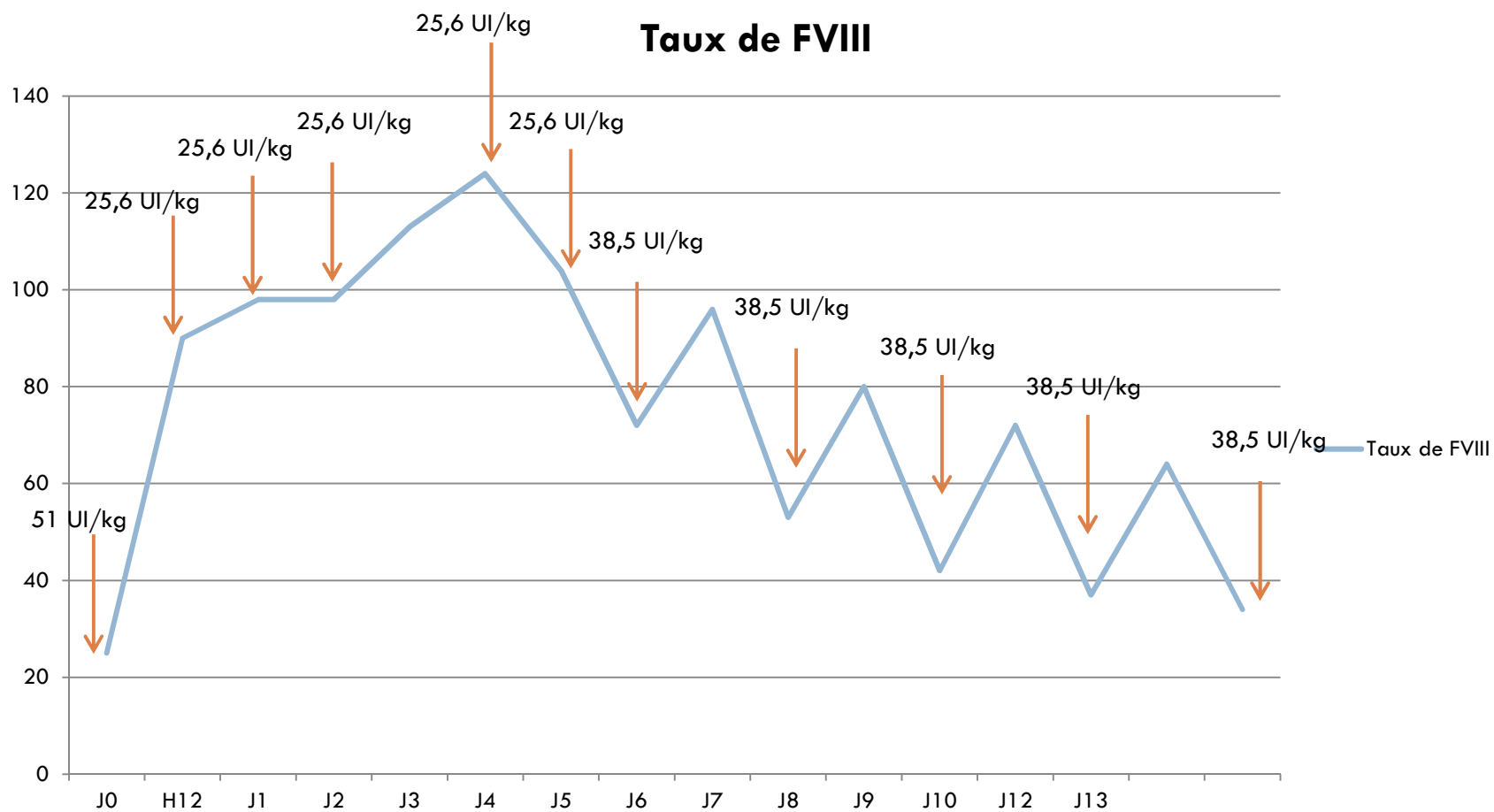
Paramètres PK augmentant proportionnellement avec la dose : C<sub>max</sub> et AUC

Paramètres PK indépendant de la dose : ½ vie, Cl

Même constat que pour les FIX : diminution de l'élimination (Cl; AUC) et augmentation de la ½ vie ➡ augmentation moins « spectaculaire » (1,54 à 1,7 fois la ½ vie du FVIII)

# Exemple de chirurgie avec N8GP

28



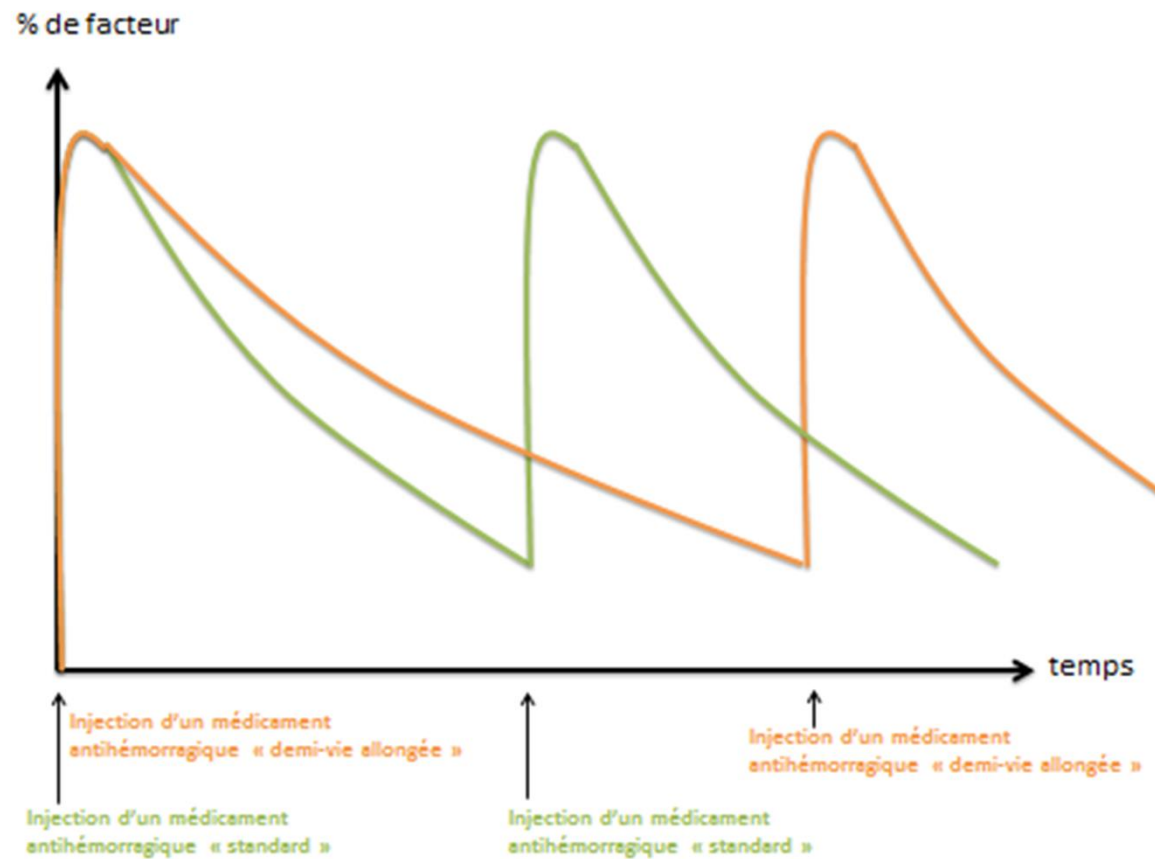
# Efmoroctocog alfa : ELOCTA<sup>®</sup>

29

- ASMR de niveau V
- AMM obtenue pour les patients préalablement traités même chez les enfants si ces derniers ne sont pas naïfs de tout traitement
- Etude en cours chez les patients naïfs
- Posologie :
  - 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours
  - 25 à 65 UI/kg en fonction des données de la PK individuelle
  - Posologies potentiellement plus élevées ou espacement des intervalles inter doses chez les enfants de moins de 12 ans

# En pratique, introduction des FVIII $\frac{1}{2}$ vie prolongée

30



Même dose unitaire et espacement des injections

# FACTEURS VIII 1/2 VIE PROLONGÉE

Recombinant: rFVIII 1/2 vie prolongée

rFVIII single chain

CHO

CSL 627

rFVIII protéine de fusion

Fragment Fc Ig

rFVIII B délété

HEK 293  
3ème génération

Efralocog  $\alpha$   
Elocta<sup>®</sup>

PEG

rFVIII entier

CHO

BHK

BAX 855

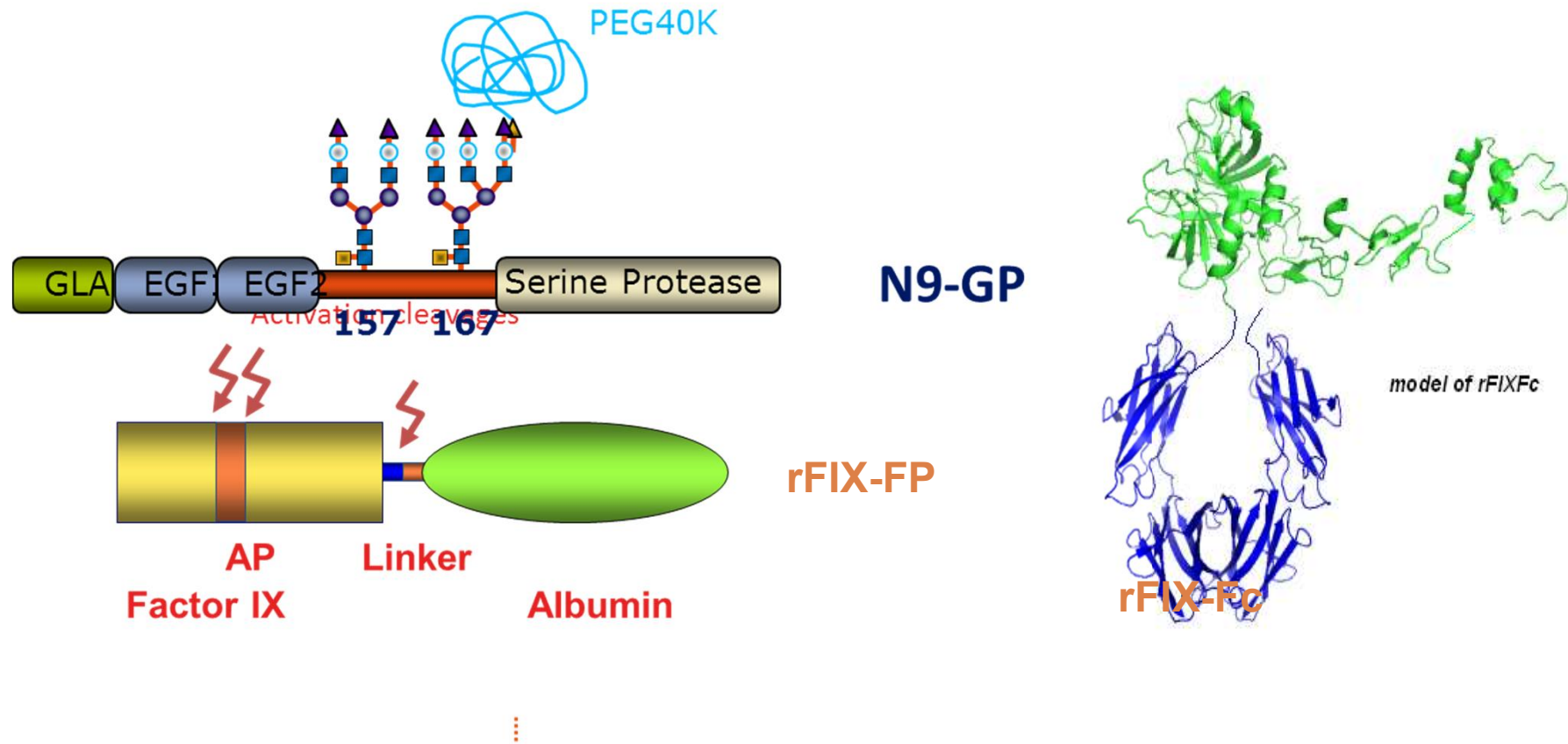
BAY 9027

rFVIII tronqué

CHO

Turoctocog  $\alpha$   
pegol

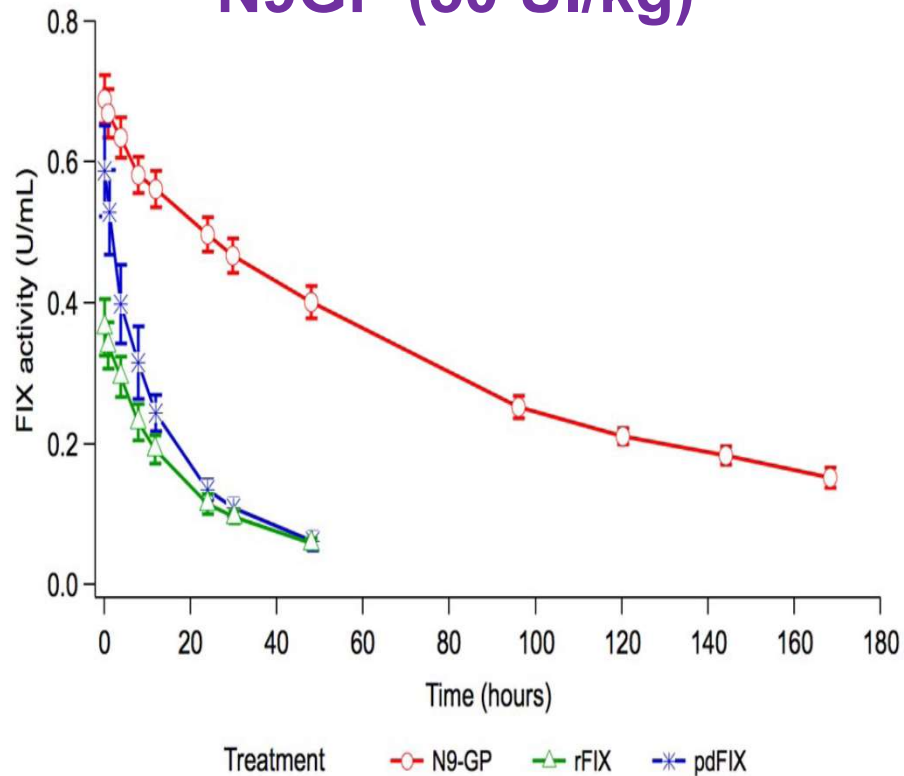
# Exemple des Facteurs IX à demi vie prolongée





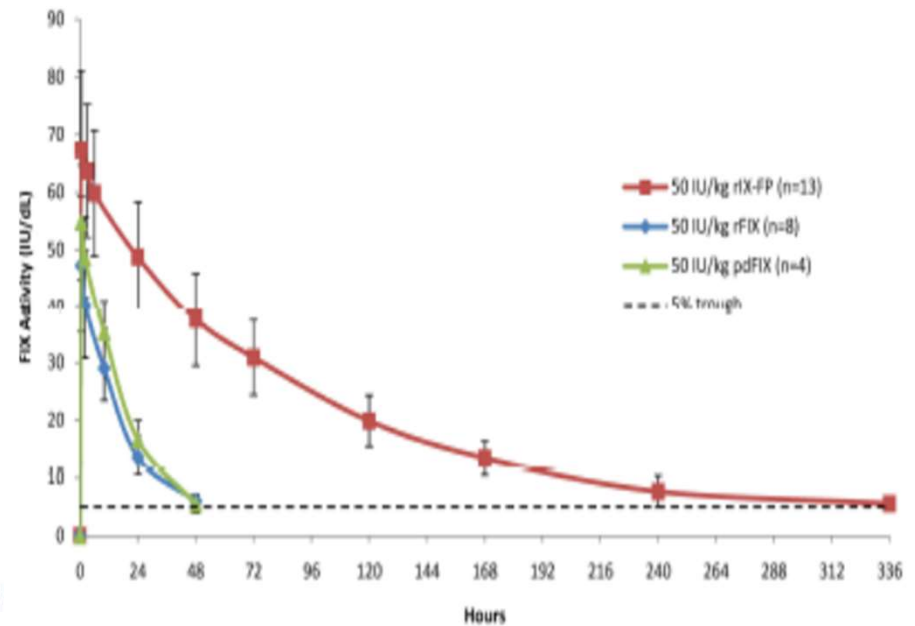
# Profils PK comparatifs FIX

## N9GP (50 UI/kg)



Negrier C *et al.* Blood 2011;118:2695–701

## rFIX-FP (50 UI/kg)



Santagostino *et al.* Blood 2012

## Résultats PK comparatifs des FIX à 1/2 vie prolongée

Paramètres PK (50 UI/kg)	N9GP (Négrier, 2011) (n=5 patients) (Moyenne ± écart type)	rFIX-FP (Santagostino, 2012) (n=13 patients) (Moyenne ± écart type)	rFIX-Fc (Shapiro, 2012) (n=5 patients) (Moyenne ± écart type)
C <sub>max</sub> (UI/dL)	70 ± 22	69,28 ± 13	47,5 ± 12,9
AUC (hxUI/mL)	73,28 ± 23,05	70.89 ± 16,22	17 ± 5,48
Cl (ml/h/kg)	0,74 ± 0,21	0,75 ± 0,19	3,44 ± 0,83
V <sub>d</sub> (ml/kg)	99,5 ± 47,42	91,6 ± 15	262 ± 54,2
1/2 vie (h)	96,25 ± 41,85	91,57 ± 20,74	57,6 ± 8,27
Récupération (UI/dL par UI/kg)	1,39 ± 0,44	1,376 ± 0,28	0,87 ± 0,214

## Résultats PK comparatifs des FIX à 1/2 vie prolongée

Paramètres PK (50 UI/kg)	N9GP (Négrier, 2011) (Moyenne ± écart type)	rFIX-FP (Santagostino, 2012) (Moyenne ± écart type)	rFIX-Fc (Shapiro, 2012) (Moyenne ± écart type)
C <sub>max</sub> (UI/dL)	70 ± 22	69,28 ± 13	47,5 ± 12,9
AUC (hxUI/mL)	73,28 ± 23,05	70.89 ± 16,22	17 ± 5,48
<b>Cl (ml/h/kg)</b>	<b>0,74 ± 0,21</b>	<b>0,75 ± 0,19</b>	<b>3,44 ± 0,83</b>
V <sub>d</sub> (ml/kg)	99,5 ± 47,42	91,6 ± 15	262 ± 54,2
½ vie (h)	96,25 ± 41,85	91,57 ± 20,74	57,6 ± 8,27
Récupération (UI/dL par UI/kg)	1,39 ± 0,44	1,376 ± 0,28	0,870 ± 0,214

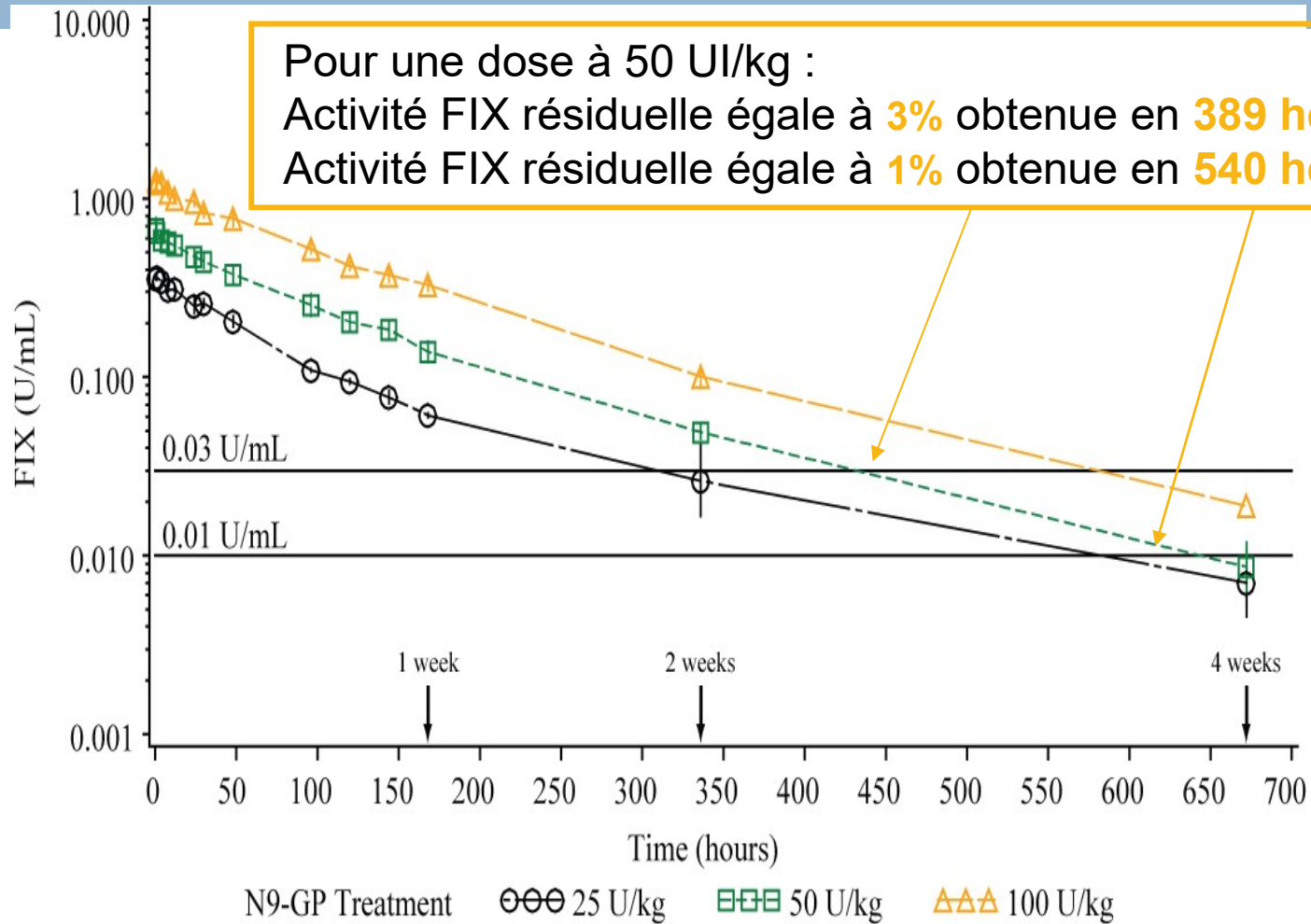
## Résultats PK comparatifs des FIX à 1/2 vie prolongée

Paramètres PK (50 UI/kg)	N9GP (Négrier, 2011) (Moyenne ± écart type)	rFIX-FP (Santagostino, 2012) (Moyenne ± écart type)	rFIX-Fc (Shapiro, 2012) (Moyenne ± écart type)
C <sub>max</sub> (UI/dL)	70 ± 22	69,28 ± 13	47,5 ± 12,9
AUC (hxUI/mL)	73,28 ± 23,05	70.89 ± 16,22	17 ± 5,48
Cl (ml/h/kg)	0,74 ± 0,21	0,75 ± 0,19	3,44 ± 0,83
V <sub>d</sub> (ml/kg)	99,5 ± 47,42	91,6 ± 15	262 ± 54,2
<b>1/2 vie (h)</b>	<b>96,25 ± 41,85</b>	<b>91,57 ± 20,74</b>	<b>57,6 ± 8,27</b>
Récupération (UI/dL par UI/kg)	1,39 ± 0,44	1,376 ± 0,28	0,870 ± 0,214

## Résultats PK comparatifs des FIX à 1/2 vie prolongée

Paramètres PK (50 UI/kg)	N9GP (Négrier, 2011) (Moyenne ± écart type)	rFIX-FP (Santagostino, 2012) (Moyenne ± écart type)	rFIX-Fc (Shapiro, 2012) (Moyenne ± écart type)
C <sub>max</sub> (UI/dL)	70 ± 22	69,28 ± 13	47,5 ± 12,9
AUC (hxUI/mL)	73,28 ± 23,05	70.89 ± 16,22	17 ± 5,48
Cl (ml/h/kg)	0,74 ± 0,21	0,75 ± 0,19	3,44 ± 0,83
V <sub>d</sub> (ml/kg)	99,5 ± 47,42	91,6 ± 15	262 ± 54,2
½ vie (h)	96,25 ± 41,85	91,57 ± 20,74	57,6 ± 8,27
<b>Récupération</b> (UI/dL par UI/kg)	<b>1,39 ± 0,44</b>	<b>1,376 ± 0,28</b>	<b>0,870 ± 0,214</b>

# Linéarité de la PK (N9GP)

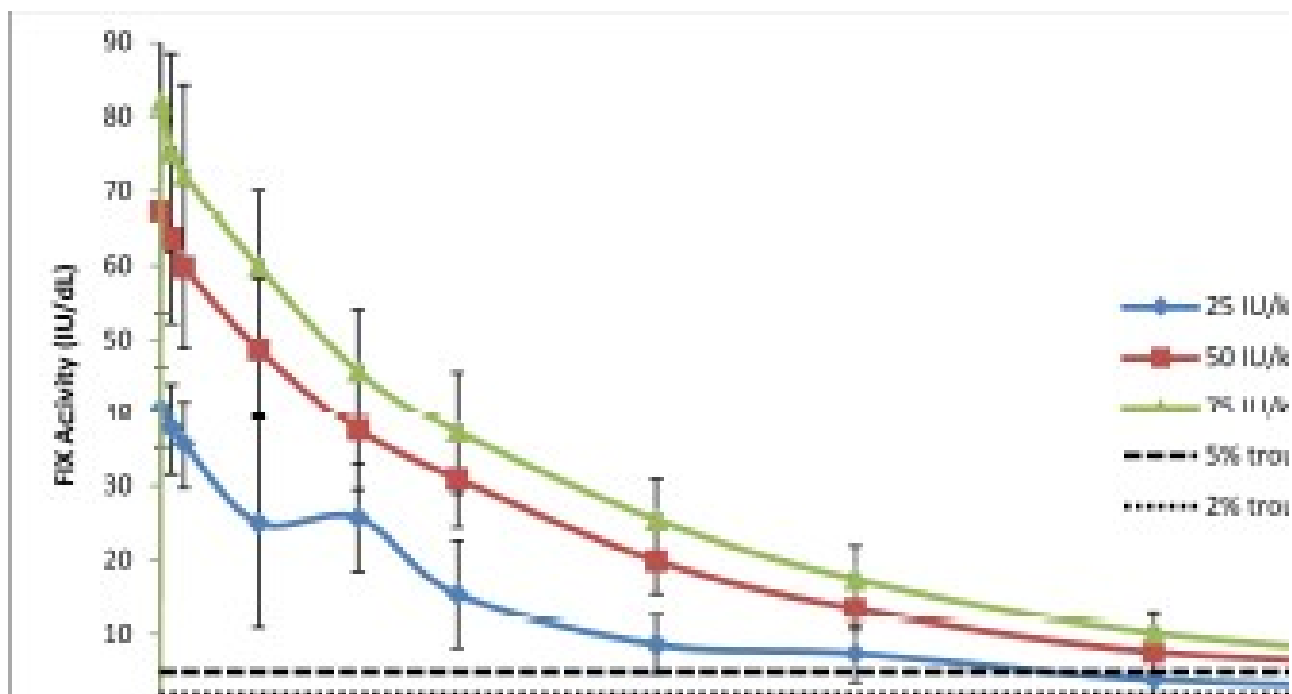


# Linéarité de la PK (rFIX-FP)

Pour une dose à 25 UI/kg :

Activité FIX résiduelle égale à **5%** obtenue en **168 heures**

Activité FIX résiduelle égale à **2%** obtenue en **336 heures**

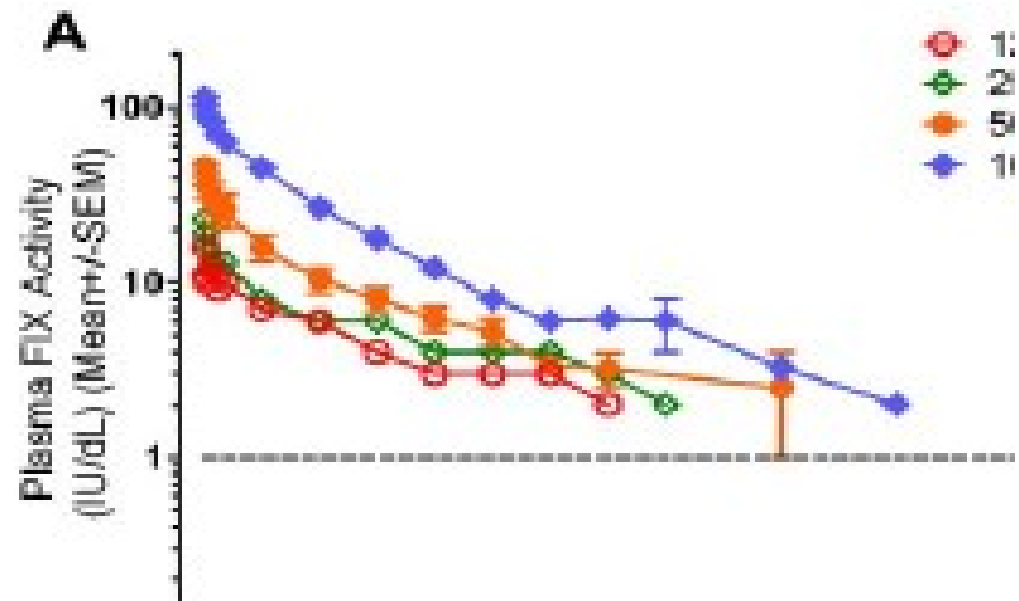


# Linéarité de la PK (rFIX-Fc)

Pour une dose à 50 UI/kg :

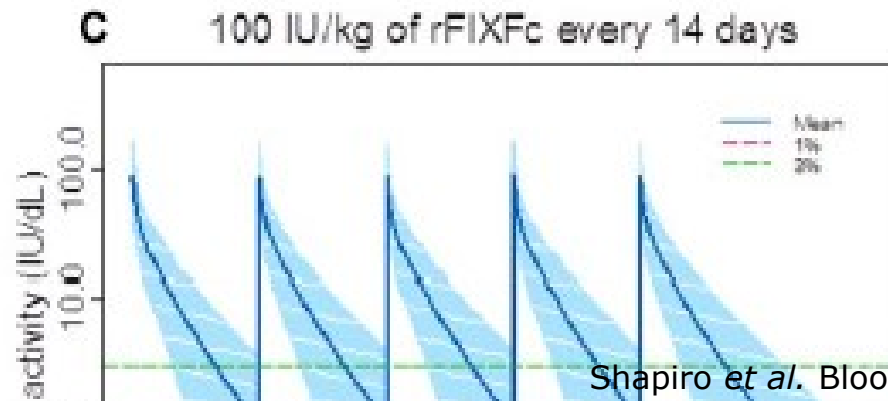
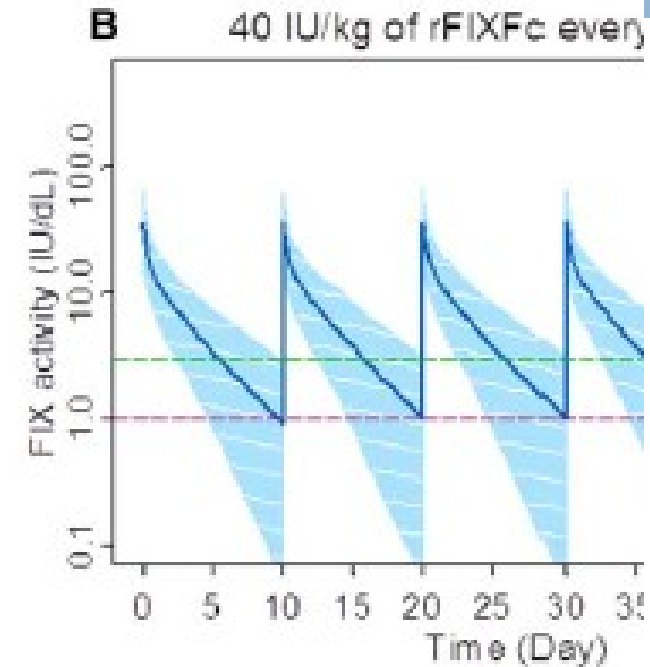
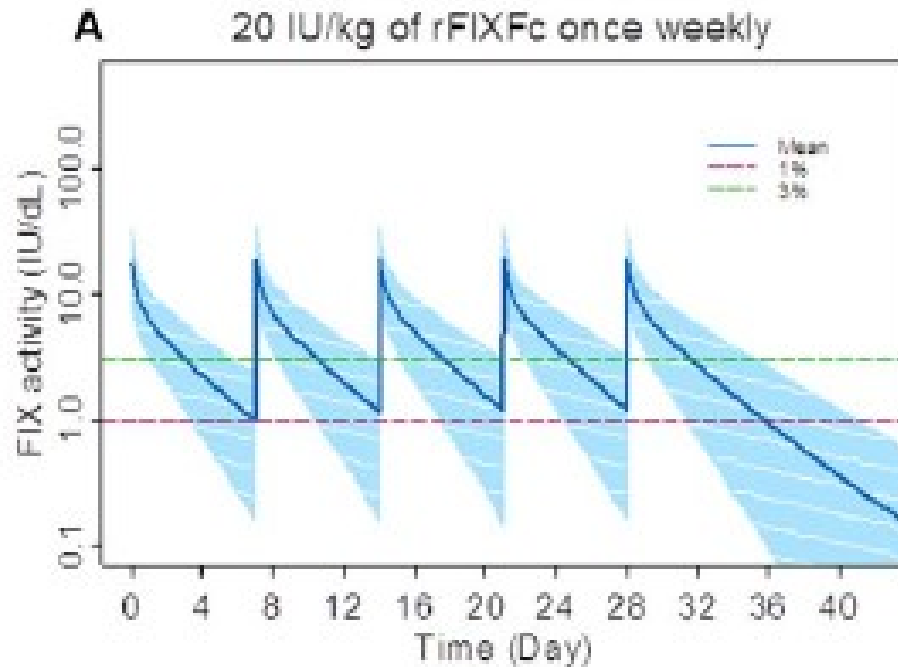
Activité FIX résiduelle égale à 3% obtenue en  $8,53 \pm 1,58$  jours ( $204,72 \pm 37,92$  heures)

Activité FIX résiduelle égale à 1% obtenue en  $12,3 \pm 2,49$  jours ( $295,2 \pm 59,76$  heures)





# Modélisation Monte Carlo (1000 patients)



# rFIX–FP et chirurgie

42

- 2 Essais cliniques de phase III : moins de 12 ans et 12 – 65 ans
  
- Chirurgies programmées
  
- 19 patients pour 21 chirurgies:
  - ▣ 9 chirurgies orthopédiques majeures chez 8 patients de plus de 18 ans
  - ▣ 12 autres chirurgies (majeures et mineures) chez 12 patients tout âge confondu

# rFIX-FP et chirurgie

43

Subject	Age at screening, years	Surgical procedure	Rating of haemostatic response*	rIX-FP dose, IU/kg		Total rIX-FP consumption†, IU/kg	Number of rIX-FP doses‡	Estimated blood loss (mL)		Unplanned transfusions
				Pre-op	Intra-op			Predicted‡	Actual	
1	43	Total knee replacement (L)	Excellent	127.7	None	380	7	1500-2000	500	None
		Total knee replacement (R)	Excellent	46.0	None					
2	48	Total knee replacement	Good	83.7	41.4	458	9	300-400	500	None
3	50	Ankle arthroplasty	Excellent	87.2	None	339.5	6	250-300	250	None
4	51	Total knee replacement	Good	105.5	None	375	6	200-200	200	None
5	49	Total knee replacement	Excellent	80.6	None	295	7	30-100	50	None
6	37	Total knee replacement	Excellent	112.6	None	506	8	150-200	50	RBC
7	21	Total knee replacement	Excellent	100.0	None	430	7	150-200	55	RBC
8	57	Total knee replacement	Excellent	56.9	None	356	12	790-2000	600	None

L, left; R, right; RBC, red blood cells; rIX-FP, recombinant factor IX fusion protein

\*Where multiple assessments were done over the postoperative period, the lowest rating was used, regardless of time point.

†During the 14-day perioperative period, including preoperative dose and doses up through and including day 14.

‡Based on the preoperative predicted surgical blood loss for a subject without haemophilia undergoing the same type and extent of surgical procedure.

# FACTEURS VIII / IX 1/2 VIE PROLONGÉE

Recombinant: rFVIII 1/2 vie prolongée

rFVIII single chain

CHO

CSL 627

rFVIII protéine de fusion

Fragment tFc Ig

rFVIII B délété

HEK 293  
3ème génération

Efralocog  $\alpha$   
ELOCTA<sup>®</sup>

PEG

rFVIII entier

CHO

BHK

rFVIII tronqué

CHO

BAX 855

BAY 9027

Turoctocog  $\alpha$   
pegol

Recombinant: rFIX 1/2 vie prolongée

HEK 293 3ème génération

CHO 3ème génération

rFIX protéine de fusion

Fragment rhFc Ig

Efranonacog  
ALPROLIX<sup>®</sup>

rhAlbumine

Albutrepenocog alfa  
IDELVION<sup>®</sup>

PEG

N9-GP

# Stratégies thérapeutiques nouvelles?

45

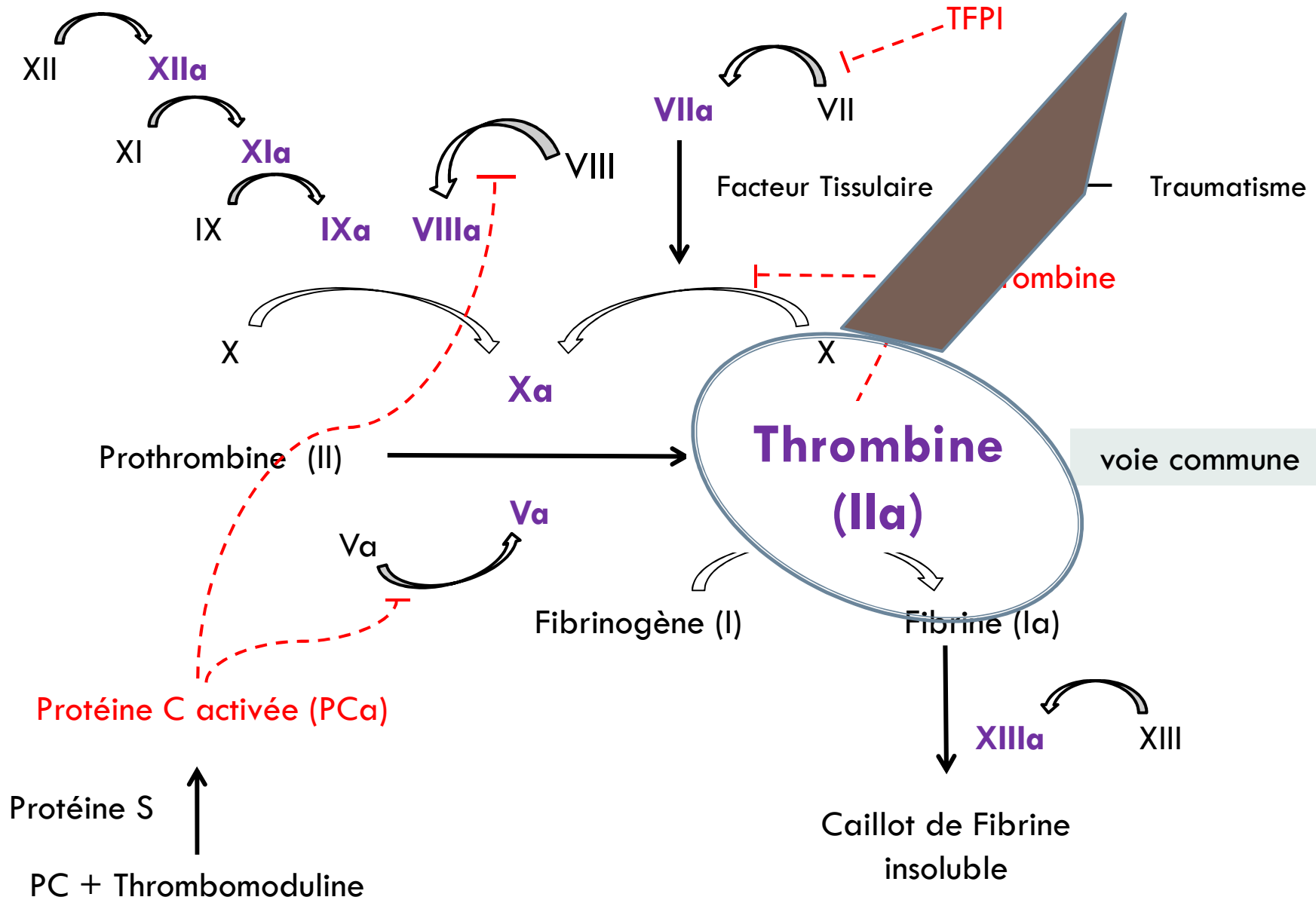
- Hémostase est une succession de réactions avec multitude d'acteurs en... « cascade »



- Agir sur les protéines en aval de l'anomalie dans la coagulation (facteurs VIII et IX)
- Agir sur les protéines qui inhibent la réaction

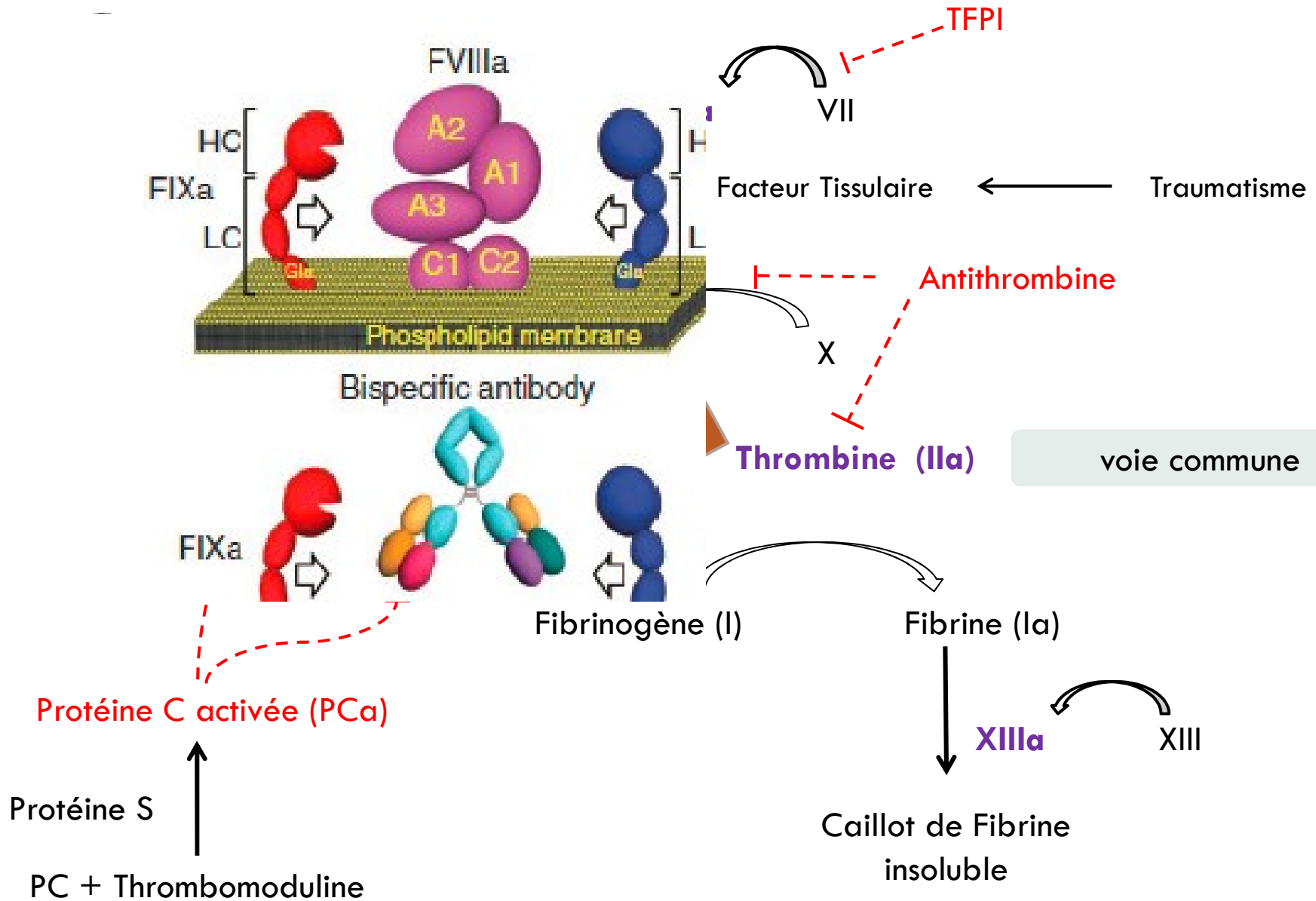
voie plasmatique ou voie intrinsèque

voie extrinsèque ou voie tissulaire



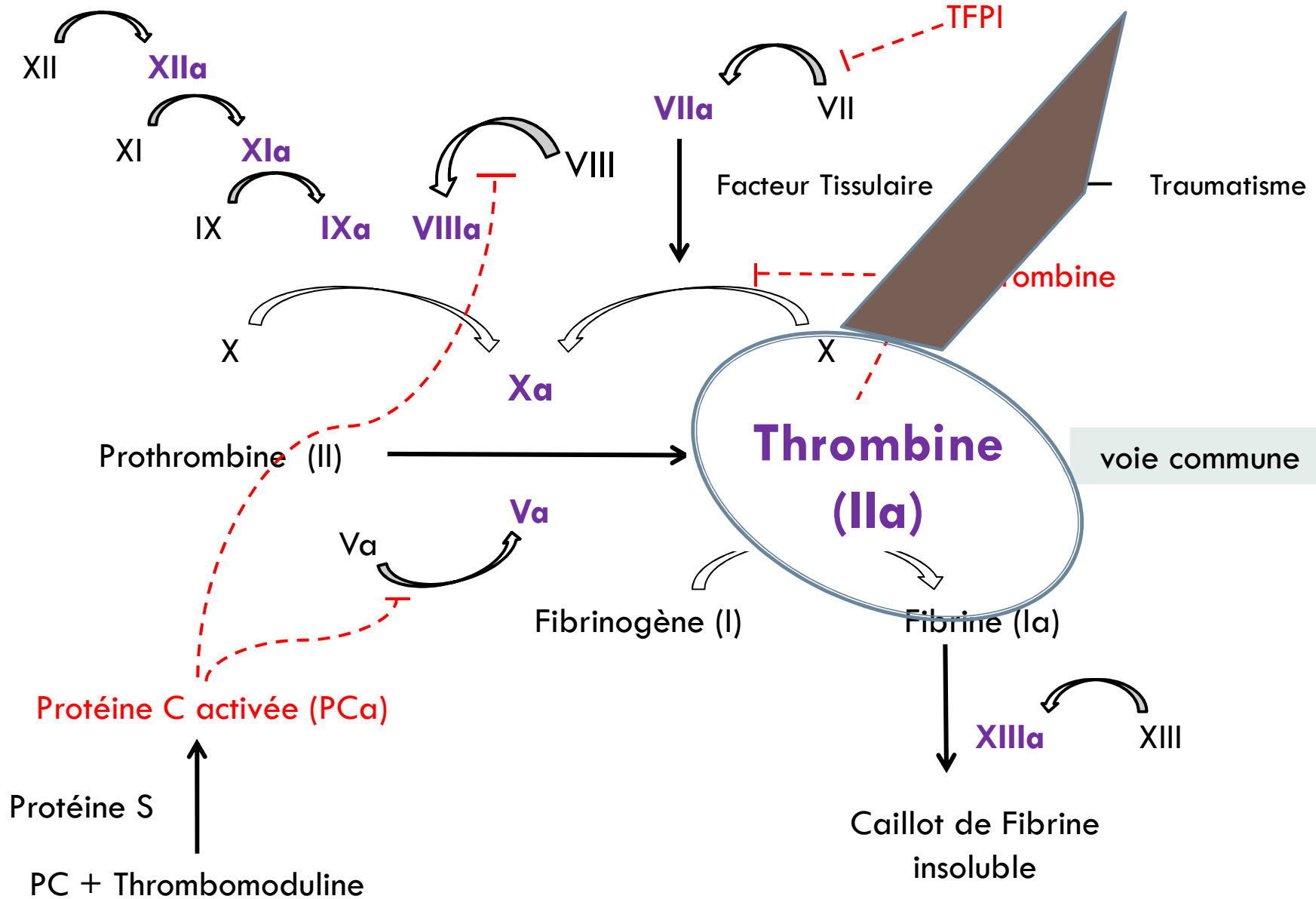
voie plasmatique ou voie intrinsèque

voie extrinsèque ou voie tissulaire



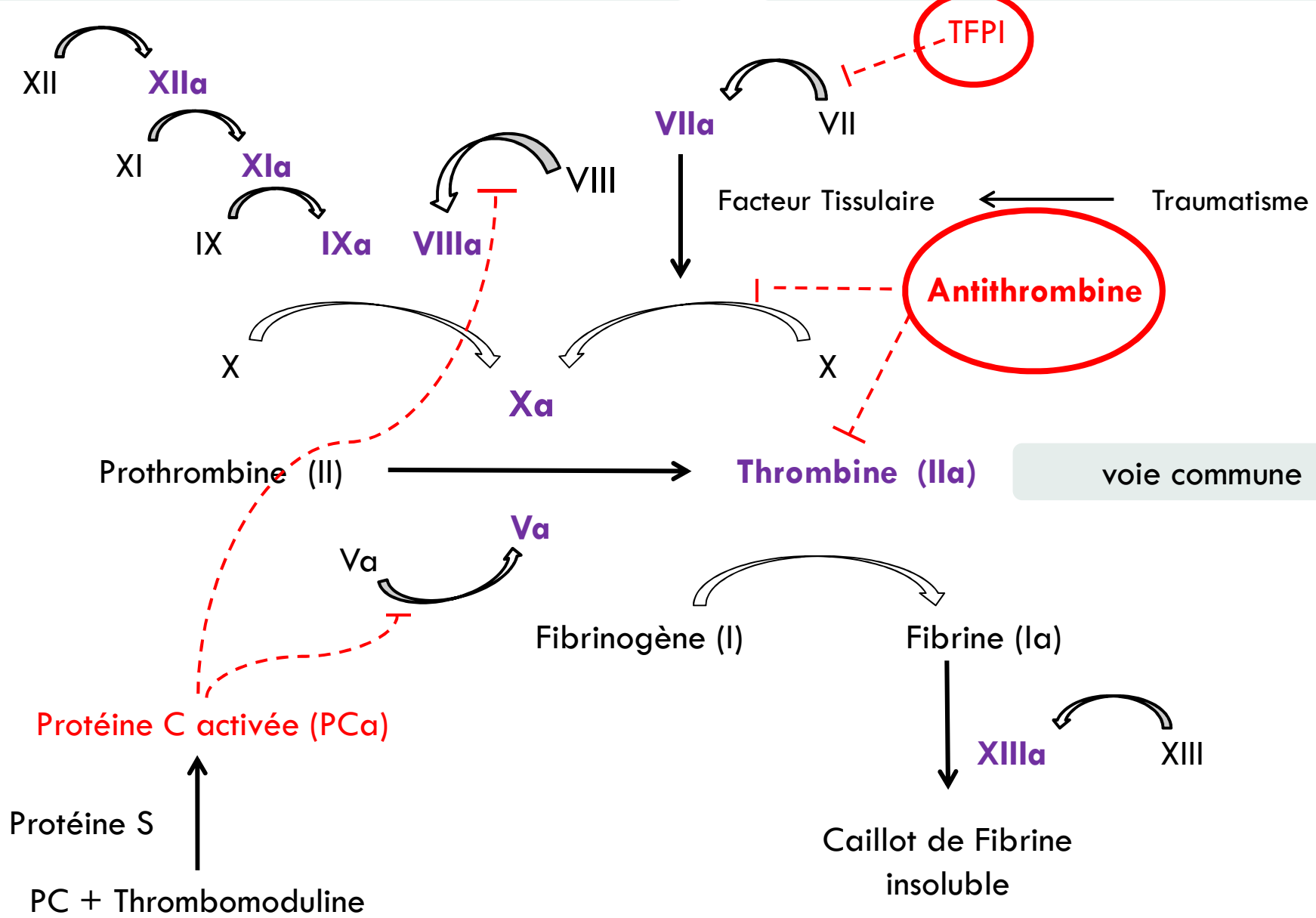
voie plasmatique ou voie intrinsèque

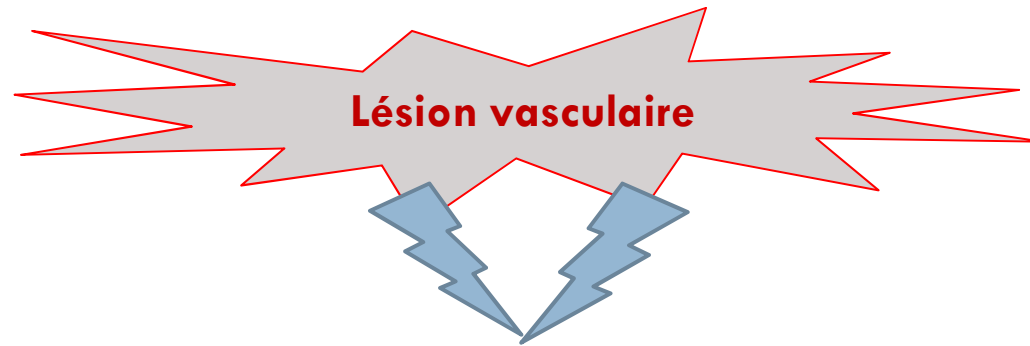
voie extrinsèque ou voie tissulaire





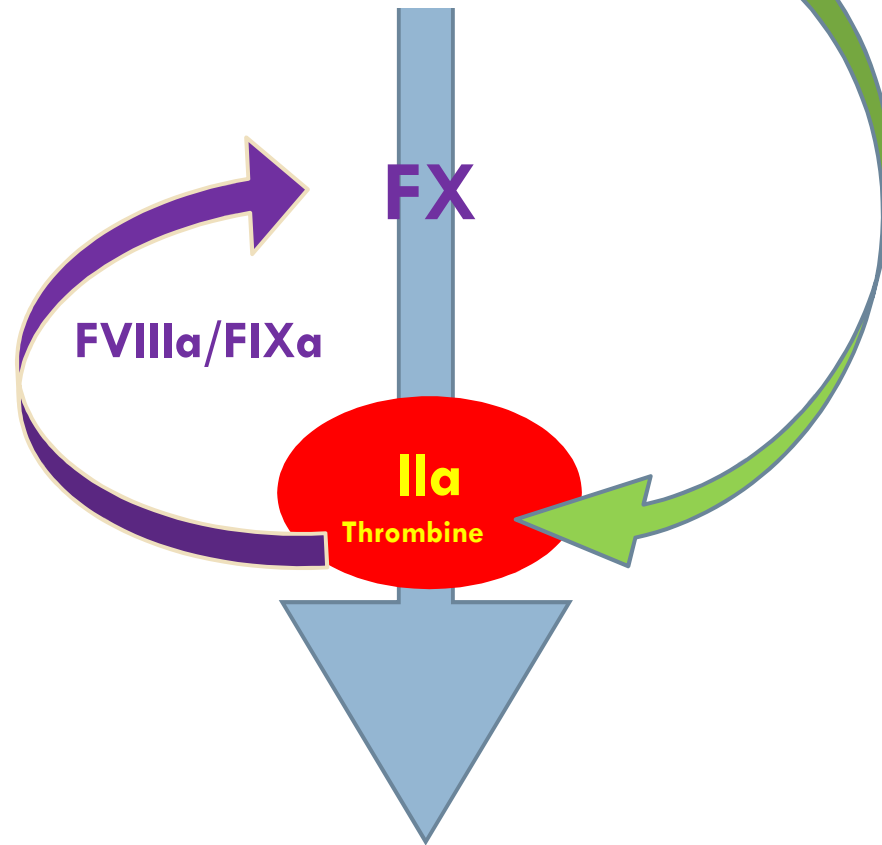
voie plasmatique ou voie intrinsèque      voie extrinsèque ou voie tissulaire





**Lésion vasculaire**

**Facteur Tissulaire /FVII**



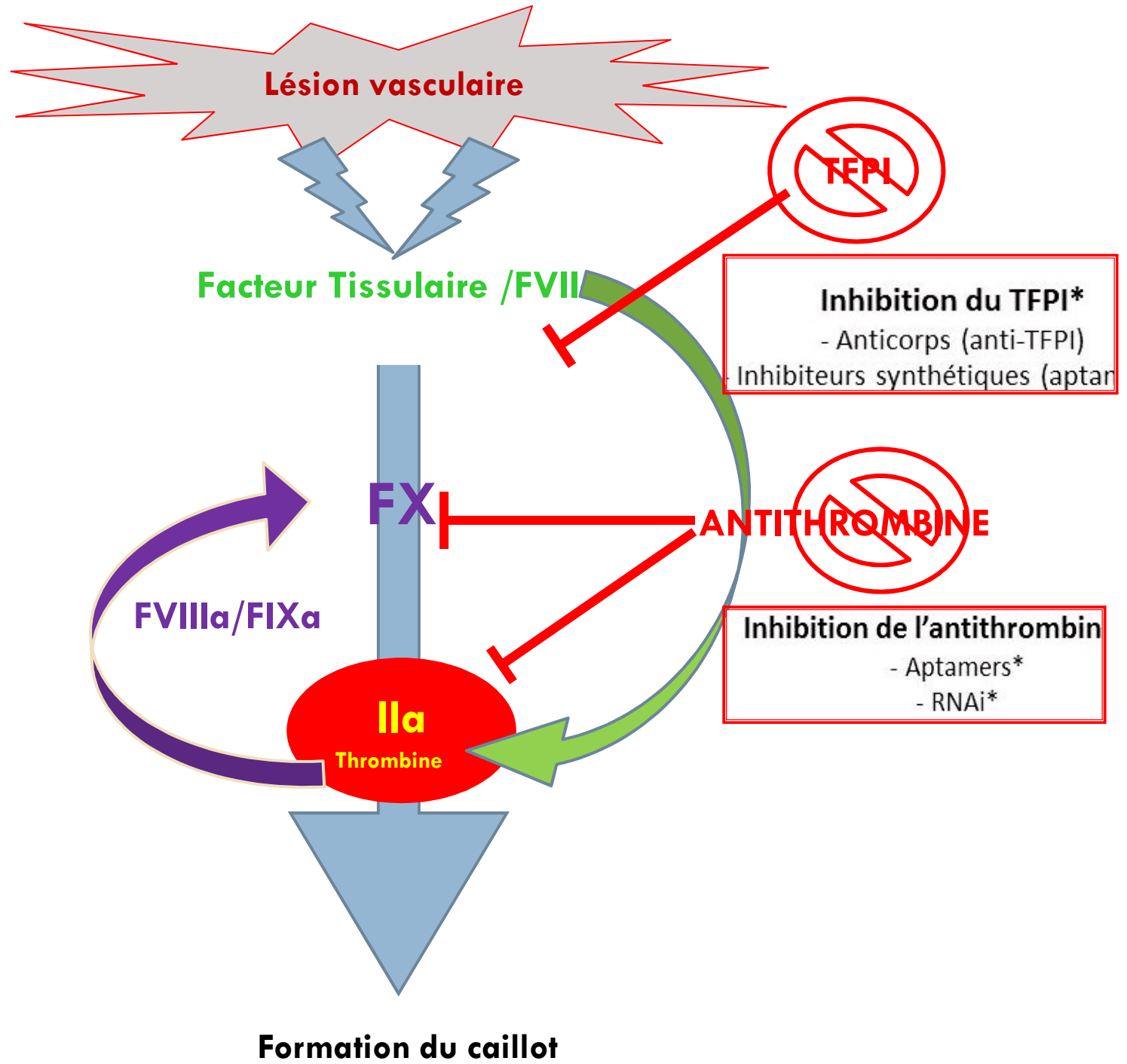
**FX**

**FVIIIa/FIXa**

**IIa**

**Thrombine**

**Formation du caillot**





52

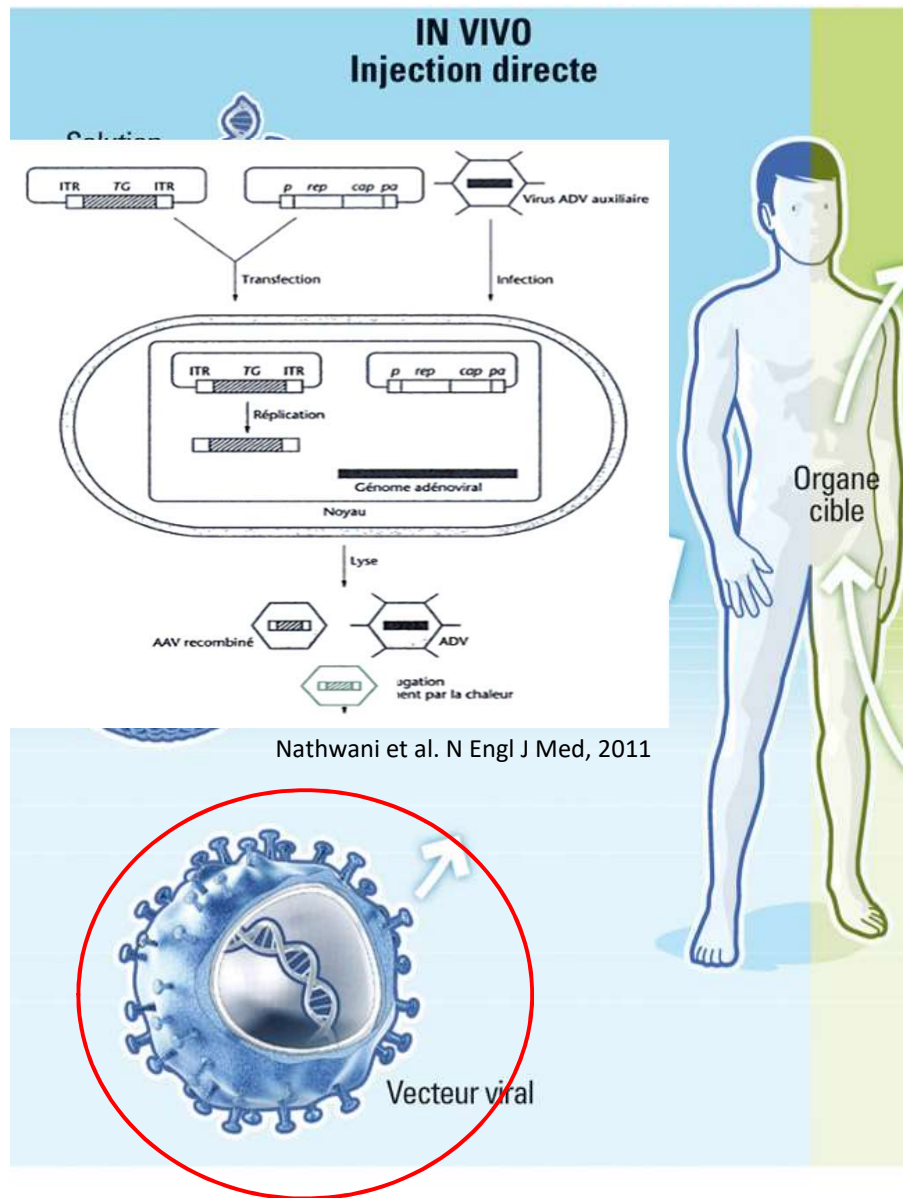
Exemple de l'hémophilie

Autres voies de développement

# THÉRAPIE GÉNIQUE EN HÉMOPHILIE B

53

- Hémophilies = excellent modèle pour la thérapie génique
- Maladie mono-génique : il suffit de produire une seule protéine
- Pas de rétrocontrôle de la concentration plasmatique
- Une augmentation même modeste du taux de FAH entraîne des conséquences cliniques positives = objectif de transformer un hémophile sévère en modéré
- Aujourd'hui 4 essais en cours pour hémophilie B



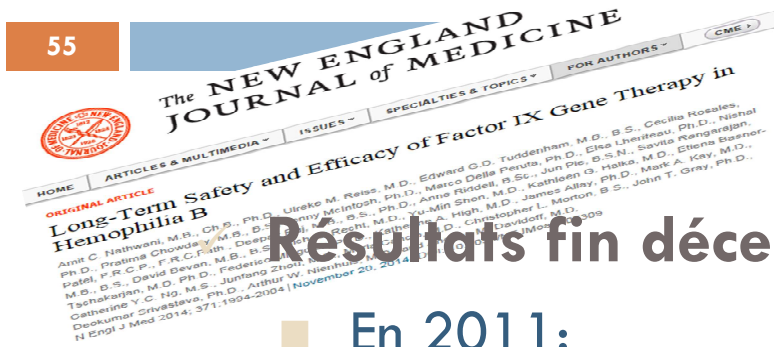
–Utilisation d'un **vecteur viral adéno associé** non pathogène à tropisme hépatique (AAV8) contenant le gène humain du facteur IX

–Essai clinique réalisé initialement sur 6 hémophiles B sévères adultes sans antécédents d'anticorps anti-FIX ou anti-AAV8 par **Nathwani publié en 2011**

–Objectif : déterminer la dose minimale de vecteur requise pour élever le taux d'activité biologique de FIX à plus de 3%

# THÉRAPIE GÉNIQUE EN HÉMOPHILIE B

55



## Résultats fin décembre 2014:

- En 2011:
  - 4 patients ont arrêté la prophylaxie de FIX ;
  - 2 patients ont pu diminuer leur fréquence d'injection en prophylaxie
- Depuis 2011:
  - 10 patients hémophiles B sévères adulte ont reçu 1 dose unique de vecteur ( 6 initiaux, 4 supplémentaires)







# THÉRAPIE GÉNIQUE EN HÉMOPHILIE B

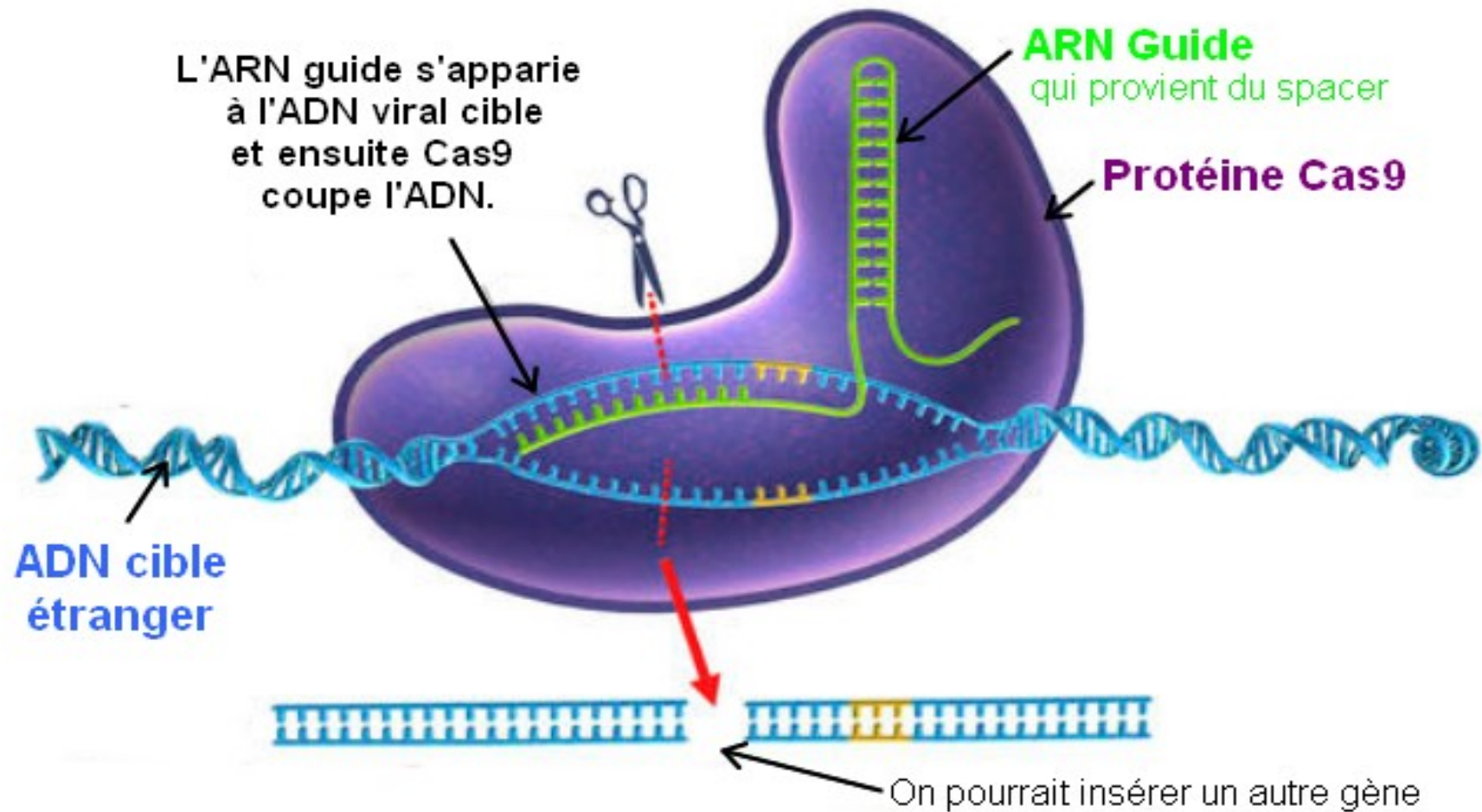
58



## Résultats fin décembre 2014:

- En 2011:
  - 4 patients ont arrêté la prophylaxie de FIX ;
  - 2 patients ont pu diminuer leur fréquence d'injection en prophylaxie
- Depuis 2011:
  - 10 patients hémophiles B sévères adulte ont reçu 1 dose unique de vecteur ( 6 initiaux, 4 supplémentaires)
    - Sur période médiane de 3.5 ans: FIX résiduel entre 1- 6%
    - Réduction > 90% des saignements – arrêt des prophylaxies
    - Bonne tolérance / seul effet observé augmentation asymptotique des enzymes du foie – modérée et normalisée après corticoïdes
  - Prochaine étape: essai phase 3

# De nouvelles pistes: La thérapie cellulaire (=MTI)

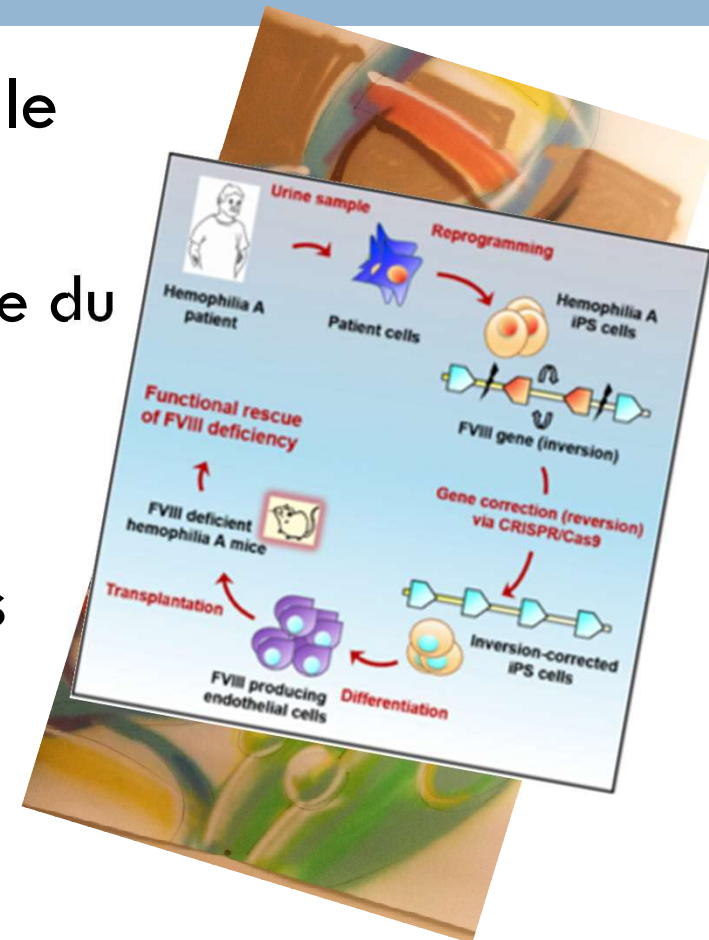


*Adapté de Gunilla Elam / Science Photo Library / Cosmos*

# De nouvelles pistes: La thérapie cellulaire (=MTI)

60

- Il s'agit d'agir directement sur le gène...
  - sorte de « chirurgie » à l'échelle du gène
- L'utilisation de cellules souches modifiées génétiquement

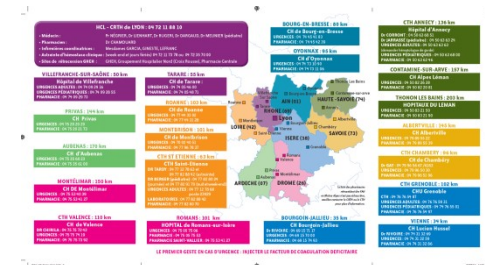


# Méthodologie de changement au CRTH de Lyon

61


- Schéma recommandé dans l'attente d'une épreuve de PK à 1 injection tous les 4 jours strictes jusqu'à la réalisation d'une pharmacocinétique allégée afin de déterminer vos paramètres propres et de pouvoir adapter le traitement par la suite
- Recherche d'inhibiteur dans les 2 mois qui suivent la première utilisation
- Épreuve de pharmacocinétique (3 prélèvements sanguins répartis sur 2 jours)
  - dosage de FVIII et une recherche d'anticorps à 96 heures strictes de la dernière injection
  - dosage de FVIII dans l'heure qui suit l'injection du jour
  - dosage de FVIII le lendemain de l'injection

En l'absence de l'obtention de ces données personnelles de pharmacocinétique il ne sera pas possible d'envisager un espacement des injections de FVIII au-delà de 4 jours.




En attendant et pour aller plus loin, télécharger la brochure sur les MDS et AR!!!

2015 - Edition n°12



**Administration des médicaments dérivés du plasma humain et de leurs analogues recombinants**

Modalités pratiques



Isabelle LOPEZ et Lilla  
Pharmaciens Hôpital Cochin  
Hôpitaux Universitaires Paris Cent  
Véronique CAHOREAU

**Facteurs de coagulation**  
**Facteurs VIII antihémophiliques A**

*Le facteur VIII agit comme cofacteur du facteur IX afin d'activer le facteur X.  
Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine.*

**Plasmatique :**

- FACTANE® (LFB BIOMEDICAMENTS)
- HAEMATE P® (CSL Behring) ATU nominative
- OCTANATE® (Octapharma)

**Recombinant :**

- ADVATE® (Baxter)
- HELIXATE® Nexgen (CSL Behring)
- KOGENATE® Bayer (Bayer Healthcare)
- NOVOEIGHT® (Novo Nordisk)
- REFACTO AF® (Pfizer)

**1 • Présentations**

Labo- ratoire	Spécialité (DCI)	Concen- tration (UI/ml)	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solva- neces fou
LFB BIOMEDICA- MENTS	FACTANE® (Facteur VIII humain)	100	2,5	250	Poudre	EP Dispos reconst sans a Mix21
			5	500		
		200	5	1 000		
Octapharma	OCTANATE® (Facteur VIII humain)	50	5	250	Poudre	EP Dispos reconst sans a Mix21
		100	10	500		
			10	1 000		
		50	5	FVIII : 250 VWF:RCo : 600		

HAEMATE P®

Merci de votre attention!!!!

[www.sfpc.eu](http://www.sfpc.eu)