

# ADVATE

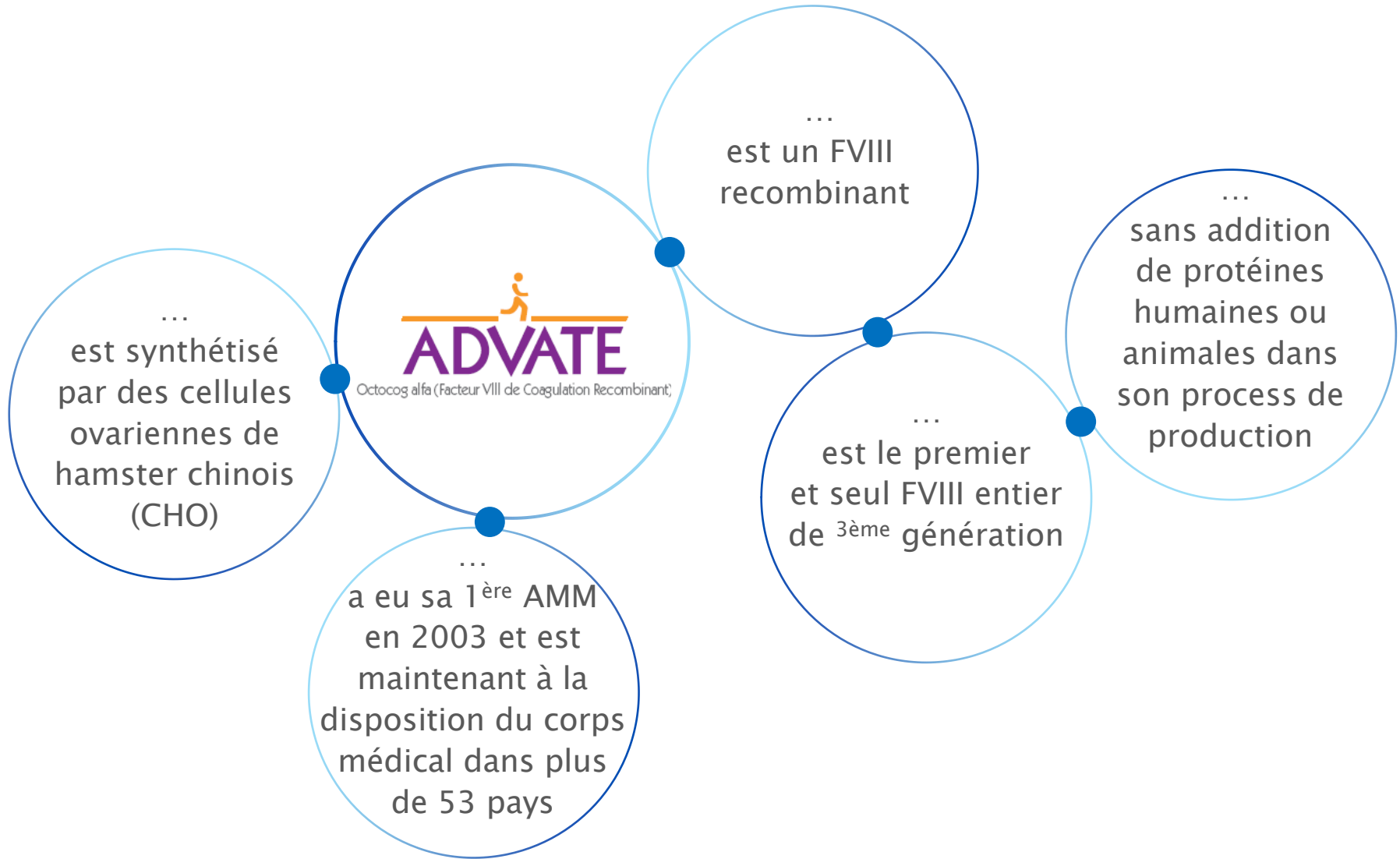
Données cliniques  
d'efficacité et de sécurité

# ADVATE

## Caractéristiques du produit

---

---



Octocog alfa (Facteur VIII de Coagulation Recombinant)

# Concept Baxter/Baxalta

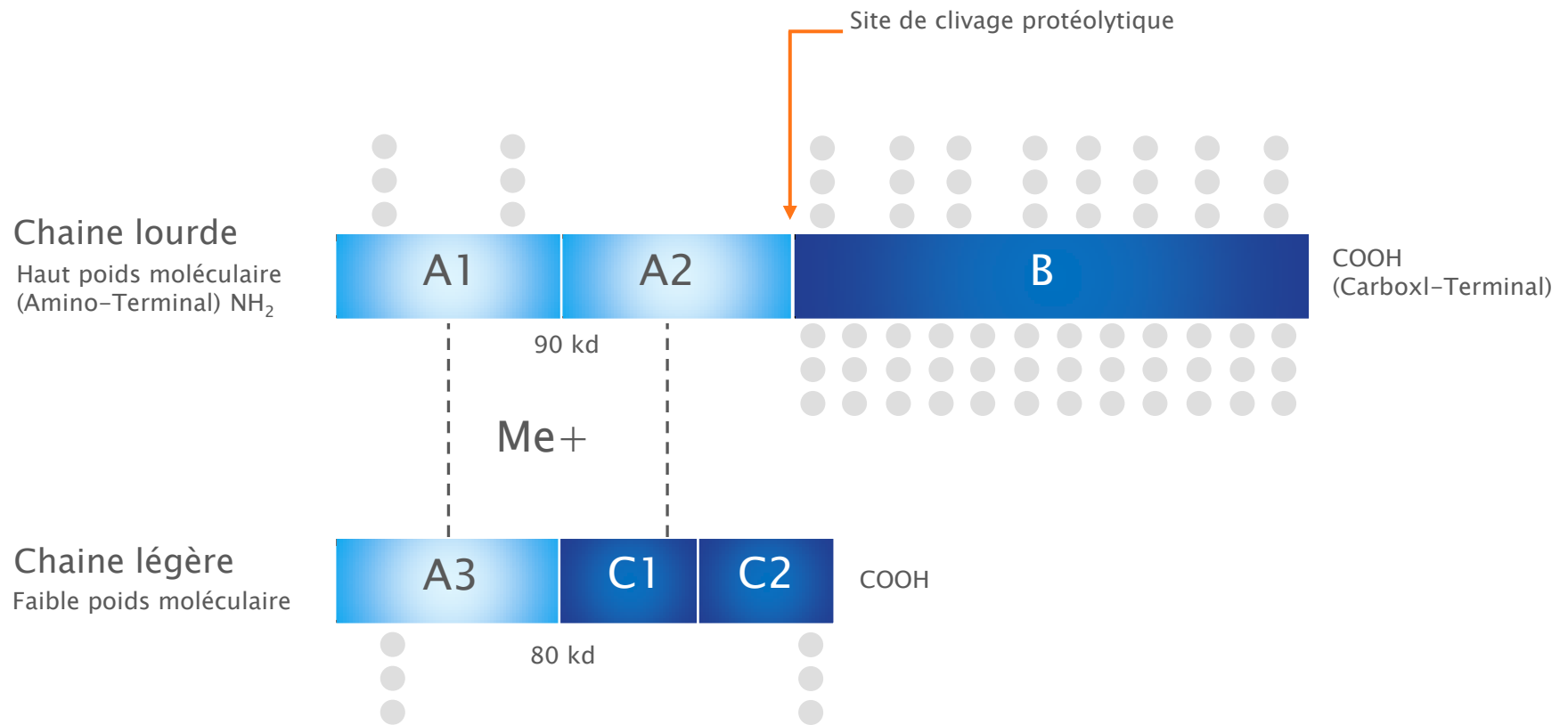
Le facteur Von Willebrand (VWF) est co-synthétisé  
par les cellules produisant ADVATE

Facteur von Willebrand

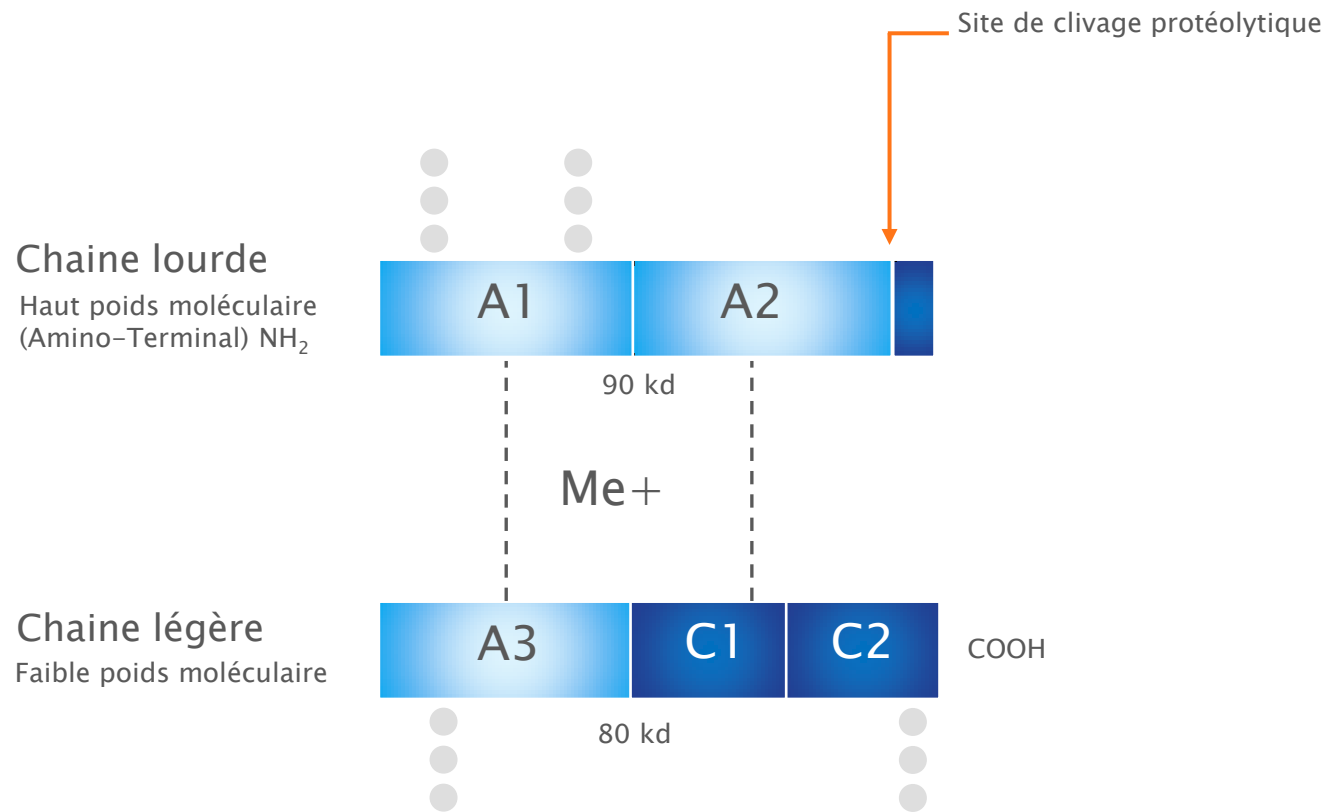


ADVATE final ne contient pas des quantités thérapeutiques de VWF

# ADVATE est un FVIII entier, comparable au pFVIII humain



# ...différent d'un rFVIII B délété ou tronqué



# FVIII recombinants : de la 1<sup>ère</sup> à la 3<sup>ème</sup> génération



Culture  
cellulaire

Purification

Stabilisation

**1<sup>ère</sup> génération**  
Recombinante, Kogenate



*Contient  
des protéines  
plasmatiques*

**2<sup>ème</sup> génération**  
Refacto, Kogenate FS,  
Helixate



**3<sup>ème</sup> génération**



Refacto AF, NovoEight, Nuwiq

*AUCUNE protéine  
plasmatique*

# Baxter : Pionnier dans le traitement de l'hémophilie A

1966

1<sup>er</sup> concentré de FVIII dérivé du sang

1982 Hemofil T

1<sup>er</sup> facteur VIII traité par la chaleur aux Etats-Unis

1988 Hemofil M

1<sup>er</sup> concentré de facteur VIII immunopurifié par anticorps monoclonal et traité par le procédé d'inactivation virale Solvant/Détergent

1992 Recombinate

1<sup>er</sup> concentré de FVIII recombinant

2003

  
Octocog alfa (Facteur VIII de Coagulation Humain Recombinant)

**ADVATE,**

1<sup>er</sup> FVIII recombinant sans addition de plasma, ni d'albumine humaine ou animale dans les étapes de

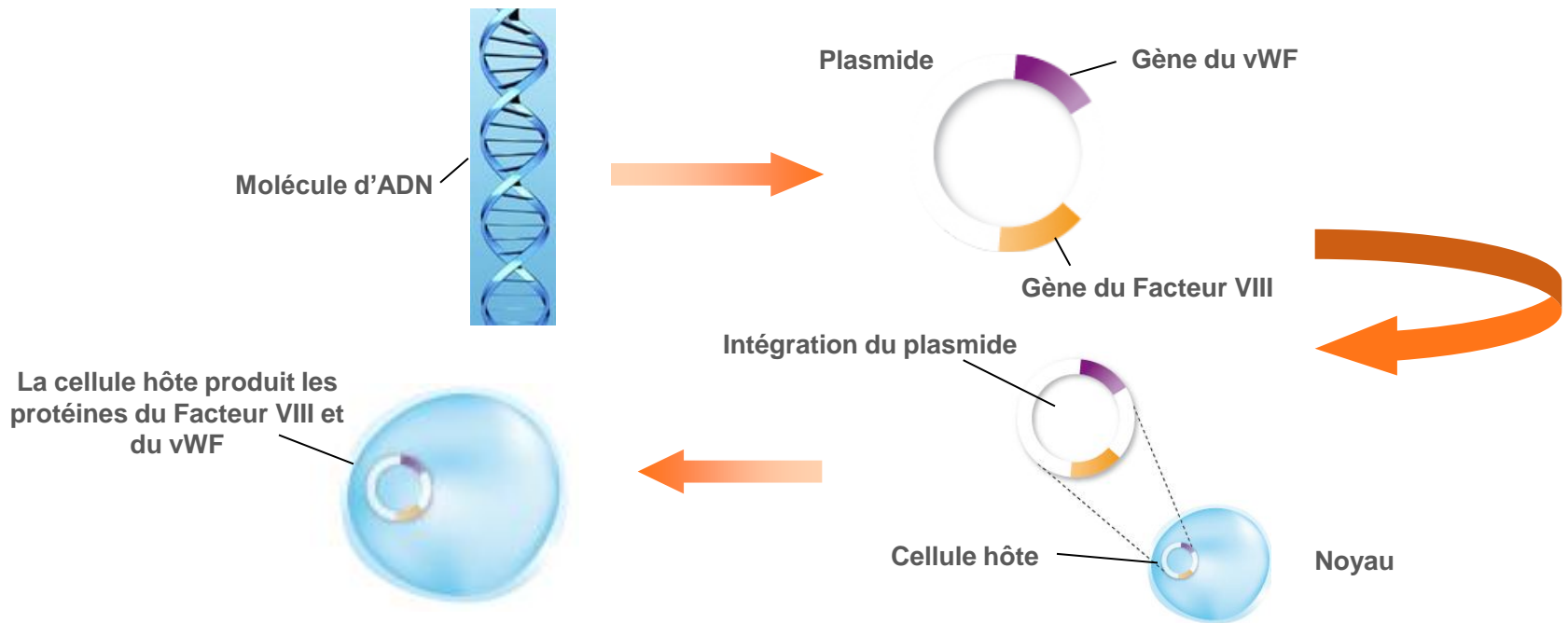
- culture cellulaire
- purification
- formulation



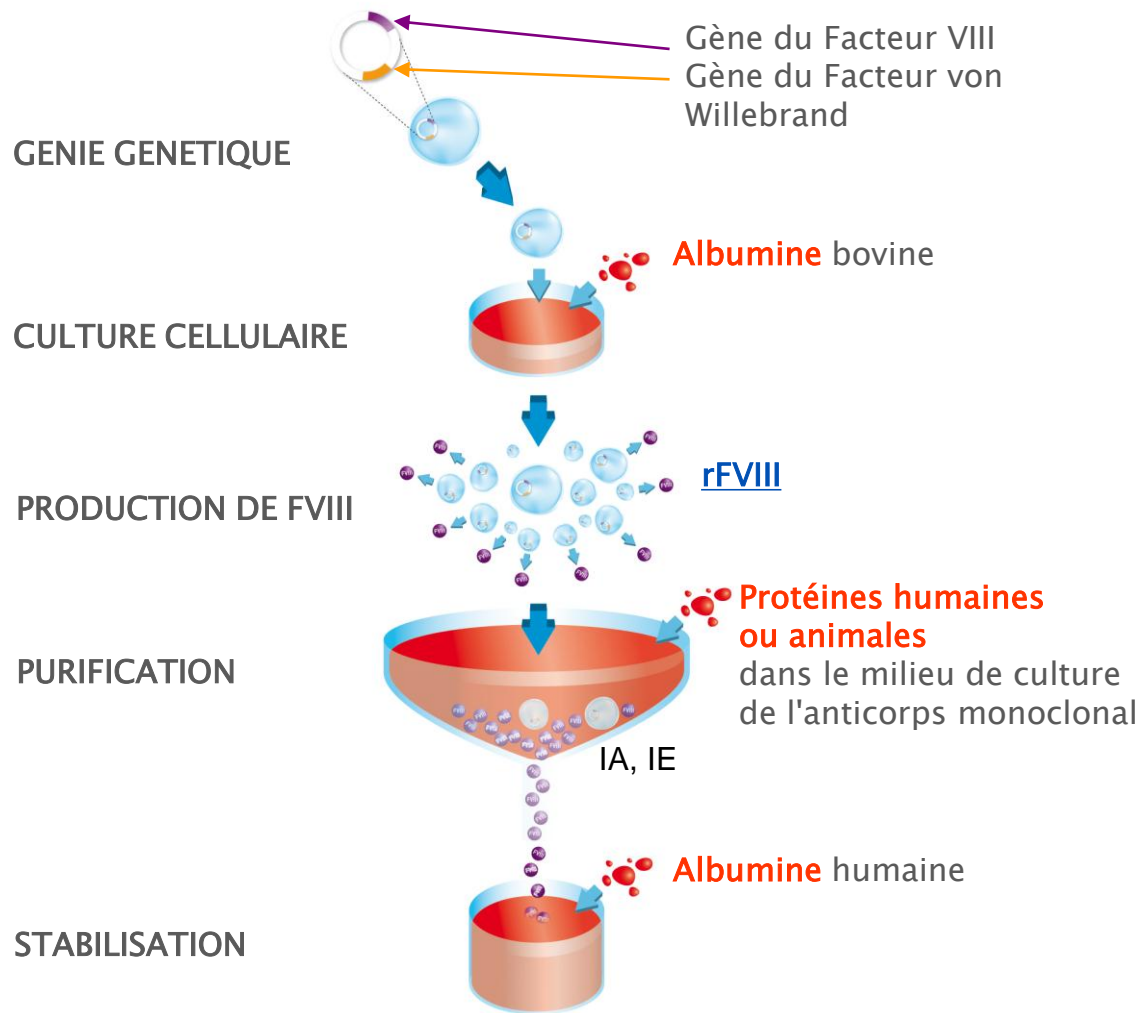
# D'Hemofil M à Recombinate Vers la maîtrise de la technologie

## Recombine

Co-expression des gènes du Facteur Willebrand (vWF) et du Facteur VIII



# D'Hemofil M à Recombinate Vers la maîtrise de la technologie



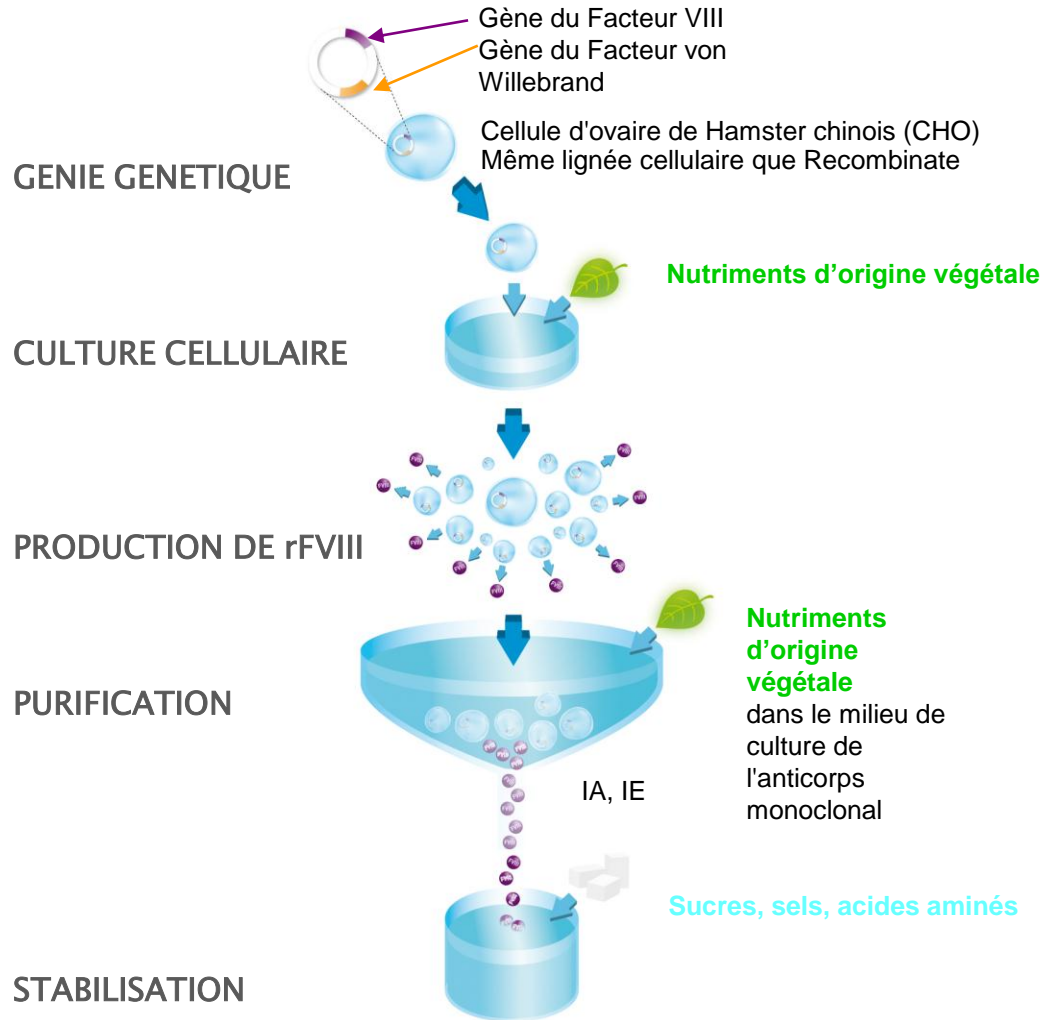
## 1992 Recombinate

1<sup>er</sup> concentré de FVIII recombinant

Fabrication avec addition de protéines humaines ou animales dans les étapes de culture cellulaire, purification et stabilisation

# ADVATE

## Au bout de la maîtrise de la technologie



**ADVATE**

Octocog alfa (Facteur VIII de Coagulation Humain Recombinant)

1<sup>er</sup> FVIII recombinant sans addition de protéines humaines ou animales dans les étapes de culture cellulaire, purification et stabilisation

# ADVATE, la maîtrise de la technologie



1<sup>er</sup> FVIII recombinant molécule entière  
**sans addition de protéines humaines ou animales**  
dans les étapes de culture cellulaire, purification et stabilisation

# ADVATE

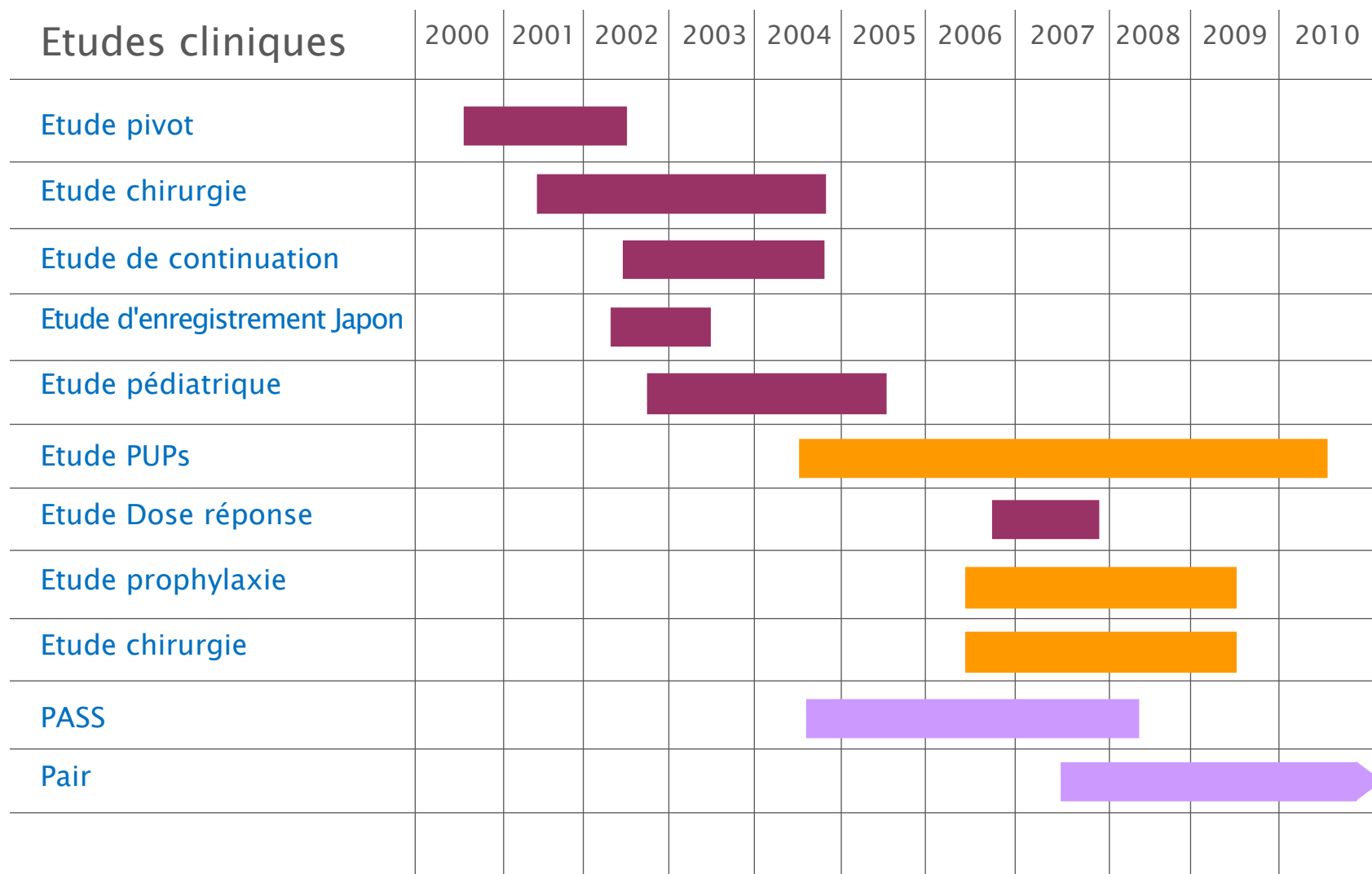
## Données cliniques

Expérience clinique d'ADVATE

---

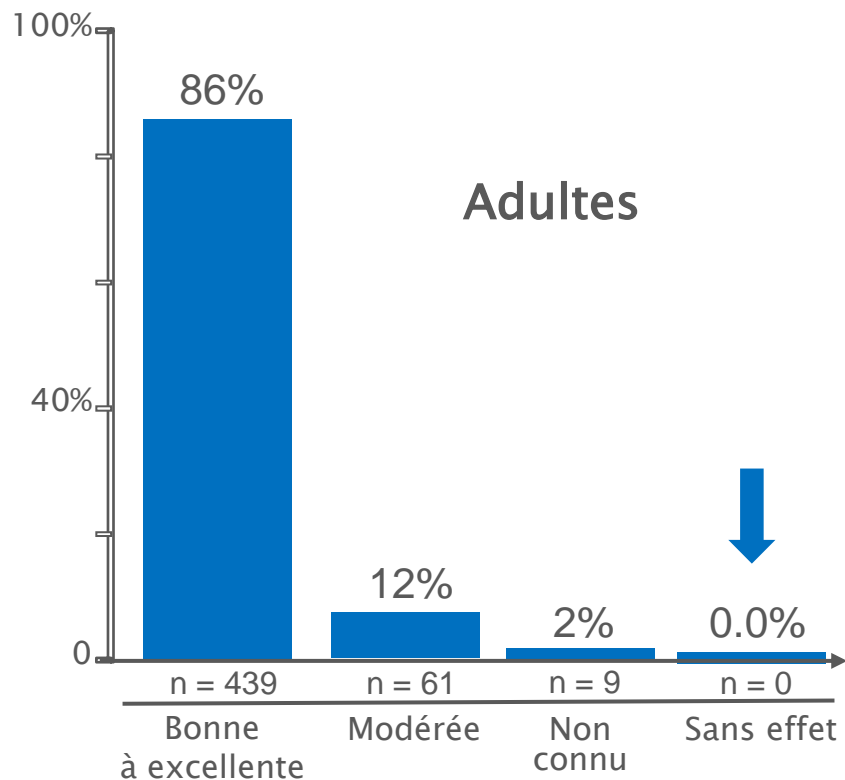
Tolérance

# Programme de développement clinique

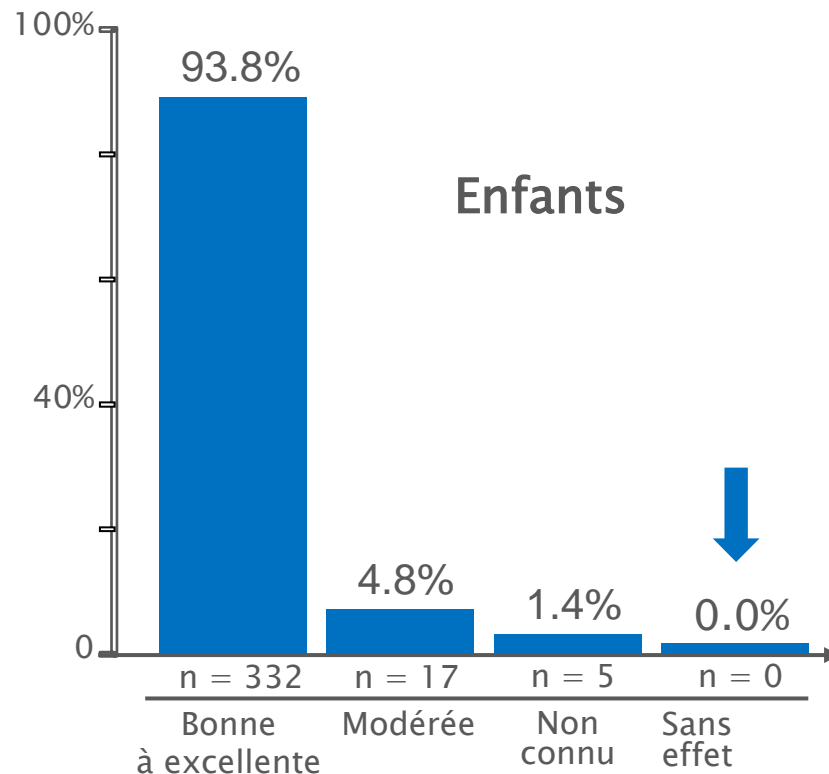


# Programme de développement pré-AMM

## Efficacité hémostatique



Tarantino et al. Haemophilia 2004;10:428-37



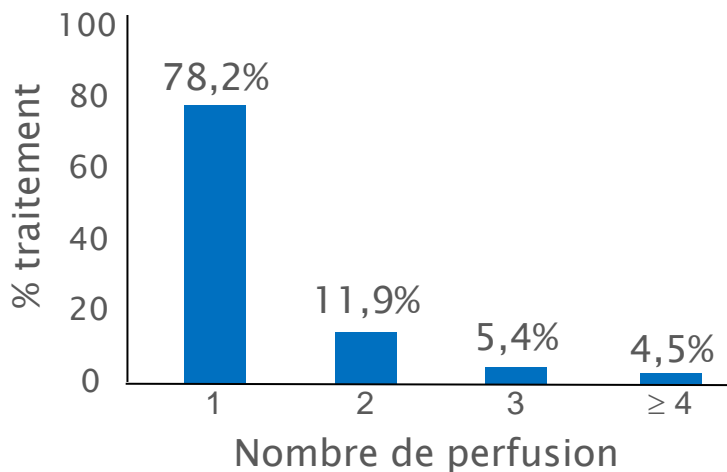
Blanchette V et al. J Thromb Haemost 2008;6:1319-26

n=Evenements hémorragiques

# Programme de développement clinique pré-AMM

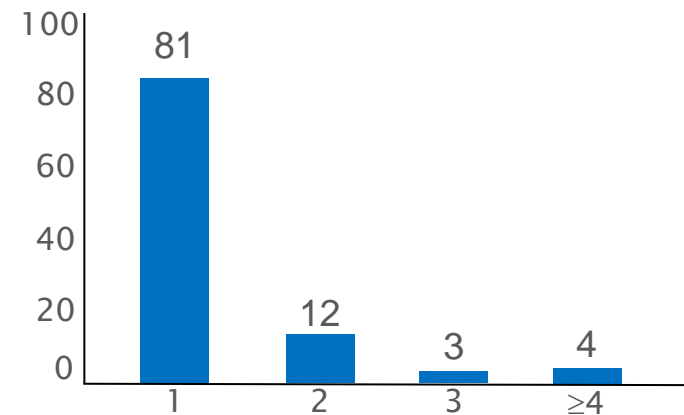
## Efficacité d'ADVATE – % de saignements résolu avec 1 ou 2 injections

**Enfant 90,1%**  
(374 épisodes)



**Adultes 93%**

(510 épisodes hémorragiques)



Blanchette V et al. J Thromb Haemost 2008;6:1319-1326

Tarantino et al. Haemophilia 2004;10:428-37.



# Programme de développement pré-AMM

## Efficacité dans la prévention des saignements articulaires

- Etude pédiatrique PTPs
- Taux ABR, toutes étiologies

	Prophylaxie standard	Prophylaxie modifiée	Traitement à la demande
Nombre de patients	n = 21	n = 37	n = 5
% de patients avec saignements articulaires	33.3%	32.4%	80.0%
ABR médian (intervalle)	0.0 (0 - 5.8)	0.0 (0 - 6.1)	14.2 (0 - 34.5)

# Programme de développement pré-AMM

## Efficacité en chirurgie

65 chirurgies chez 58 patients

- 22 majeures, 35 mineures, 8 dentaires
- 40 orthopédiques et 25 non-orthopédiques
- 18 sous perfusion continue\* et 47 sous bolus

Efficacité	Per-opérateur n (%)	Post opératoire et période de retrait de drain n (%)**	Post opératoire et sortie de l'hôpital n (%)
Excellente/bonne	61/61 (100)	20/22 (91)	62/62 (100)
Modérée	0 (0)	2/22 (9)	0 (0)
Absente	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Non renseignée	4	2	3

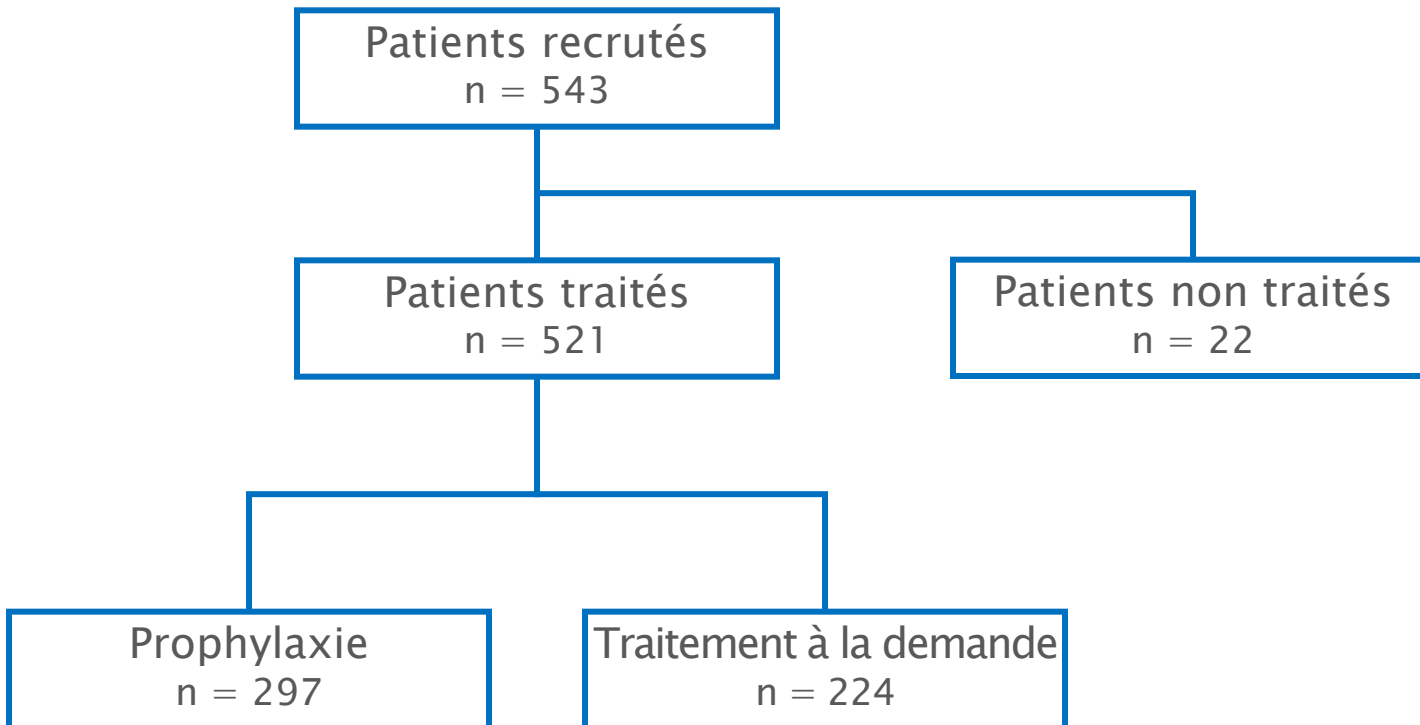
\* Perfusion continue hors AMM

\*\* Pour les patients avec drain en post op

Negrier C. et al. Thromb Haemost 2008; 100: 217-223

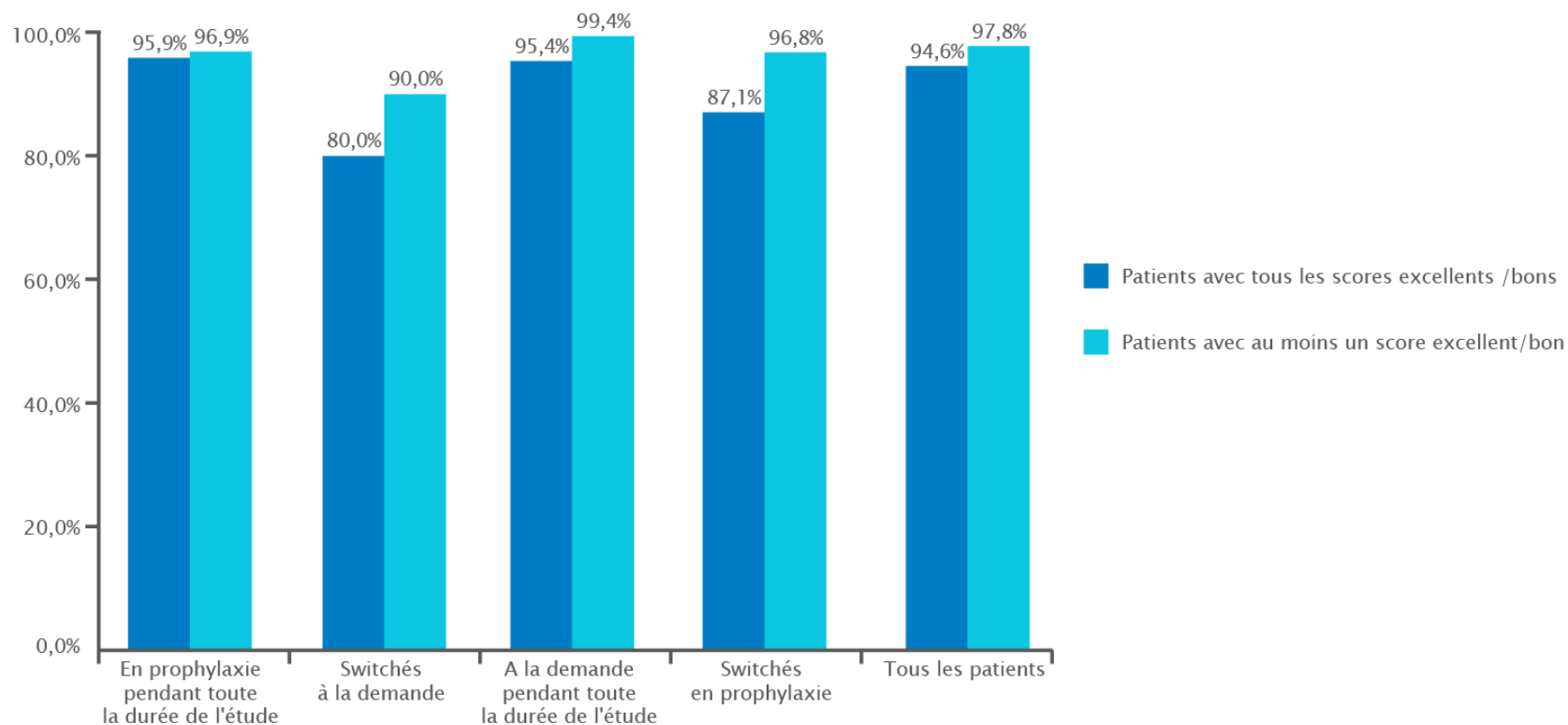
# Programme de développement post AMM

## Pratiques cliniques dans les conditions réelles d'utilisation



# Programme de développement post AMM

## ADVATE PASS, efficacité hémostatique





Tolérance

# Effets indésirables non graves

- 10 effets indésirables (EI) non graves (pas d'inhibiteurs) chez 8 patients ont été imputés à ADVATE

Sévérité	Effet indésirable
Légère	Douleurs abdominales, asthénie, odeur anormale de la peau <sup>†</sup> , odeur anormale des urines <sup>†</sup> , hyperactivité psychomotrice <sup>†</sup>
Modérée	Hémarthrose, inefficacité
Sévère	Mal de tête et fatigue*
Inconnue	Diminution de l'effet du médicament, anxiété

\* EI observé chez un patient

† 3 EI observés chez un patient

## Estimation du risque d'inhibiteur *de Novo*

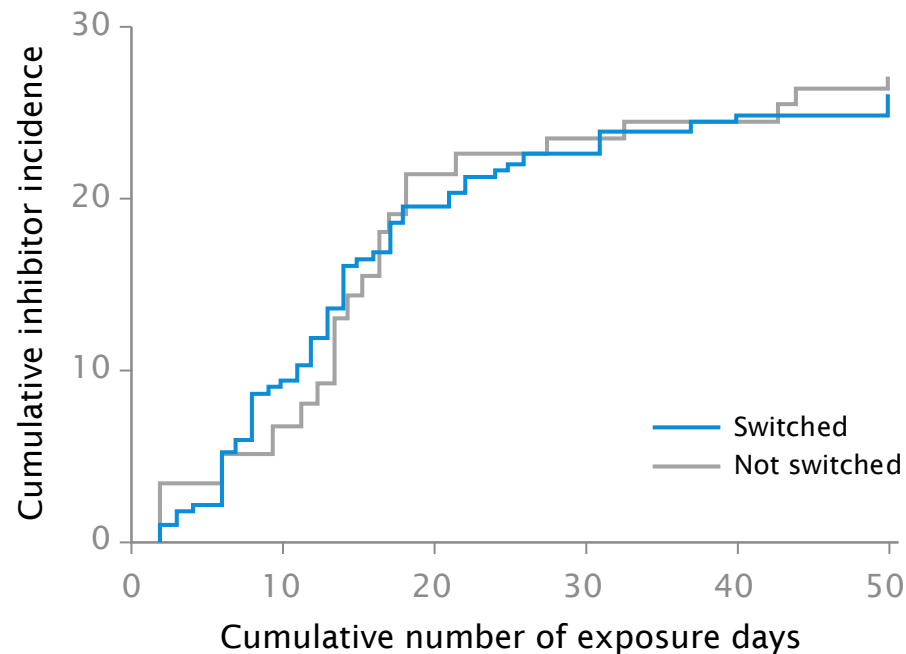
	Estimation du risque d'inhibiteurs <i>de novo</i> chez PTP avec FVIII $\leq$ 2% ( > 50 JCPA)
Etudes de développement clinique (n = 198)*	0.5% (95% intervalle de confiance, 0.03 – 2.91%)
Etude PASS† (n = 348)	0.29% (95% intervalle de confiance, 0.01 – 1.59%)

\* ( $\geq$ 10 JCPA ADVATE ou 6 mois de période d'observation)

† Oldenburg J et al. Haemophilia 2010

# Risque d'inhibiteur et switch

- Le switch produit n'augmente pas le risque d'inhibiteur
- Les patient ayant switché d'un FVIII vers un autre FVIII n'ont pas développé plus d'inhibiteurs



Gouw SC et al. (2007) Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 109: 4693-4697, 2007



## Indications



Octocog alfa (Facteur VIII de Coagulation Recombinant)

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en Facteur VIII).

Advate est indiqué dans tous les groupes d'âge.

# Contre-indications

Hypersensibilité :

- au principe actif
- à l'un des excipients
- ou aux protéines de hamster ou de souris

# Posologie



Pour le traitement prophylactique à long terme des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, les posologies habituelles sont de 20 à 40 UI de Facteur VIII par kg de poids corporel à des intervalles de 2 à 3 jours.

# Posologie

POPULATION  
PÉDIATRIQUE



La posologie pour le traitement à la demande des patients pédiatriques (entre 0 et 18 ans) ne diffère pas de celle des patients adultes.

Chez les patients de moins de 6 ans, les doses recommandées en Prophylaxie sont de 20 à 50 UI de Facteur VIII par kg de poids corporel 3 à 4 fois par semaine.

# Mode de reconstitution

## BAXJECT II

BAXJECT II IS A NEEDLELESS TRANSFER DEVICE FOR RECONSTITUTION



**1** CONNECT  
water vial



**2** CONNECT  
product vial



**3** WITHDRAW  
mixed product

## En résumé

- **ADVATE est le seul FVII molécule** entière dépourvu de protéines humaines ou animales dans ses étapes de fabrication.
- **ADVATE a montré un profil de sécurité et d'efficacité :**
  - dans un vaste programme d'études cliniques,
  - dans des contextes variés (en TAD, en prophylaxie, en chirurgie),
  - en pratique clinique de routine.
- Dans les études cliniques pré-AMM et confirmé dans l'étude PASS : **ADVATE est bien toléré et associé à un faible risque d'inhibiteur.**
- Le switch d'un produit plasmatique ou d'un autre recombinant vers ADVATE n'a pas été associé à une augmentation du risque d'inhibiteurs.

Baxalta

**Merci**