

MDS et Maladies Rares: Hémophilie

Problématiques traçabilité et retraits

Pr Hervé Chambost

CRTH - Service Hématologie Oncologie Pédiatrique
Hôpital d'Enfants la Timone



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille



Faculté
de Médecine
Aix-Marseille Université



Déclaration d'intérêts

- **Recherche Clinique**

Bayer Pharma, Baxter BioScience, Biogen, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer

- **Boards d'Expert**

Bayer Pharma, Baxter BioScience, CSL Behring, NovoNordisk, Pfizer

- **Orateur et/ou Modérateur de Symposium**

Bayer Pharma, Baxter BioScience, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Pfizer

- **Subventions pour des Recherches**

CSL Behring, LFB, NovoNordisk

CRTH : Missions (1)

(Circulaire DGS/DH/DSS 24/02/97)

Organisation des soins aux hémophiles et aux patients atteints d'autres troubles héréditaires de la coagulation

◆ Prise en charge thérapeutique

- ✓ Diagnostic
- ✓ Mise au point de protocoles thérapeutiques
- ✓ Suivi thérapeutique des hémophiles
- ✓ Gestion disponibilité produits, pharmacovigilance
- ✓ Accueil des urgences 24h/24
- ✓ Coordination multidisciplinaire
- ✓ Continuité enfants-adultes
- ✓ Surveillance biologique (Inhibiteurs +++)
- ✓ Suivi et traitement VIH en relation avec CISIH

CRTH : Missions (2)

(Circulaire DGS/DH/DSS 24/02/97)

Organisation des soins aux hémophiles et aux patients atteints d'autres troubles héréditaires de la coagulation

- ◆ Information des autres structures de soin
 - ✓ Elaboration et diffusion de protocoles
 - ✓ Conseils thérapeutiques et informations 24h/24
- ◆ Enseignement, Information / Patients et Familles
 - ✓ Bilan moléculaire, conseil génétique, dg prénatal
 - ✓ Education thérapeutique : autotraitement, autoperfusion
 - ✓ Information sur les risques viraux et maladies virales
- ◆ Rôle de Coordination : Fonctionnement en Réseau

PNMR1: Labellisation 2006

Création de 2 Centres de Référence

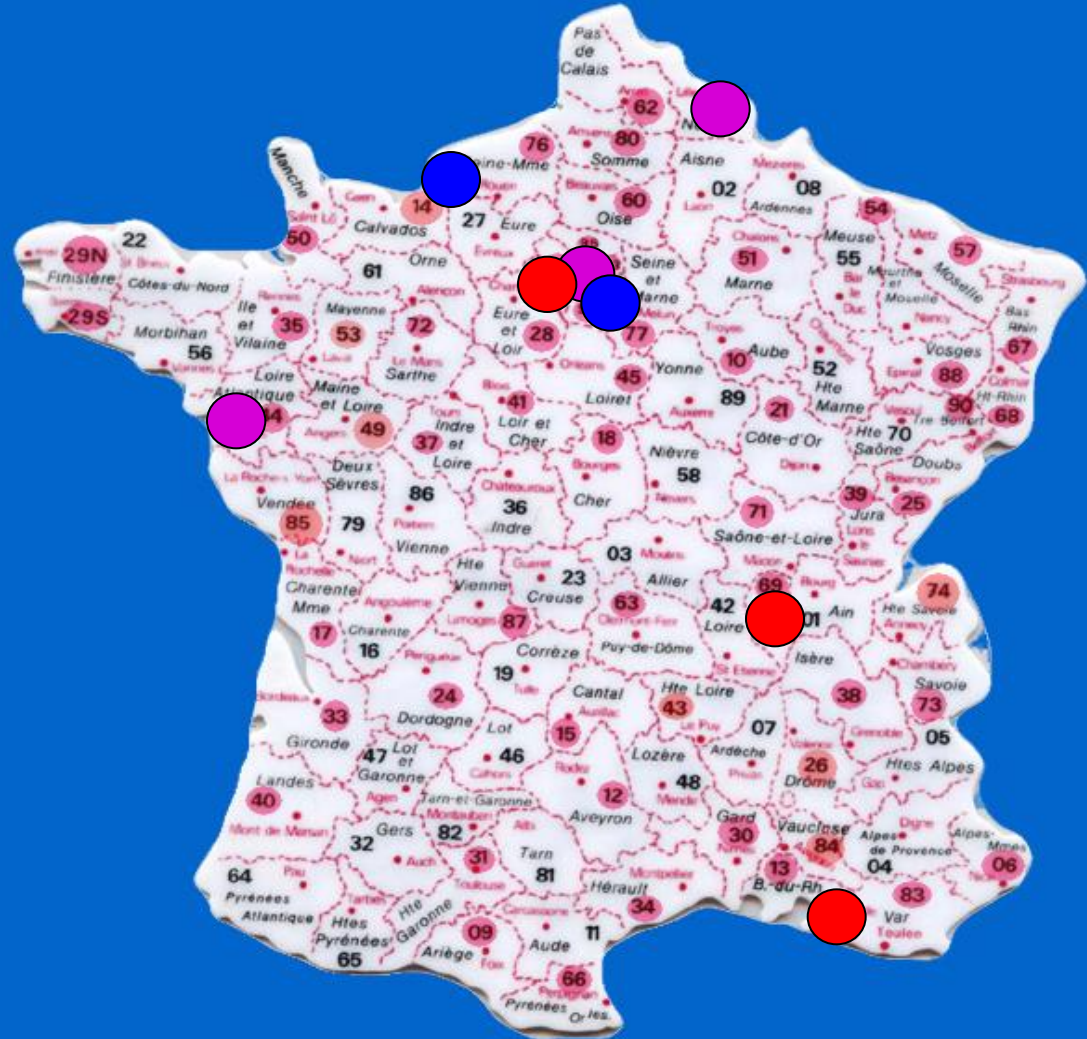
Hémophilie et autres troubles sévères de la coagulation :
coordination à LYON , 6 sites constitutifs



Maladie de Willebrand :
Coordination Clamart et Lille, 5 sites constitutifs



Sites Mixtes :



Déficits hémorragiques constitutionnels

Déficit	Incidence *	Traitement
Fibrinogène	1:1 million	[Fibrinogène]
Prothrombine	1:2 million	[PPSB]
Facteur V	1:1 million	Plasma
Facteur VII	1:500 000	rhFVII
<i>Facteur VIII</i>	<i>1:10 000</i>	[FVIII] et rhFVIII
<i>Facteur IX</i>	<i>1:60 000</i>	[FIX] et rhFIX
Facteur X	1:1 million	PPSB
Facteur XI	1:1 million	[FXI]
Facteur XIII	1:2 million	[FXIII]
<i>Willebrand</i>	<i>0,5 à 1/100</i>	[vWF]
<i>Pathologies Plaquettaires ???</i>		<i>CP, rhFVII</i>

Des pathologies
nombreuses, diverses,
de fréquence variable.

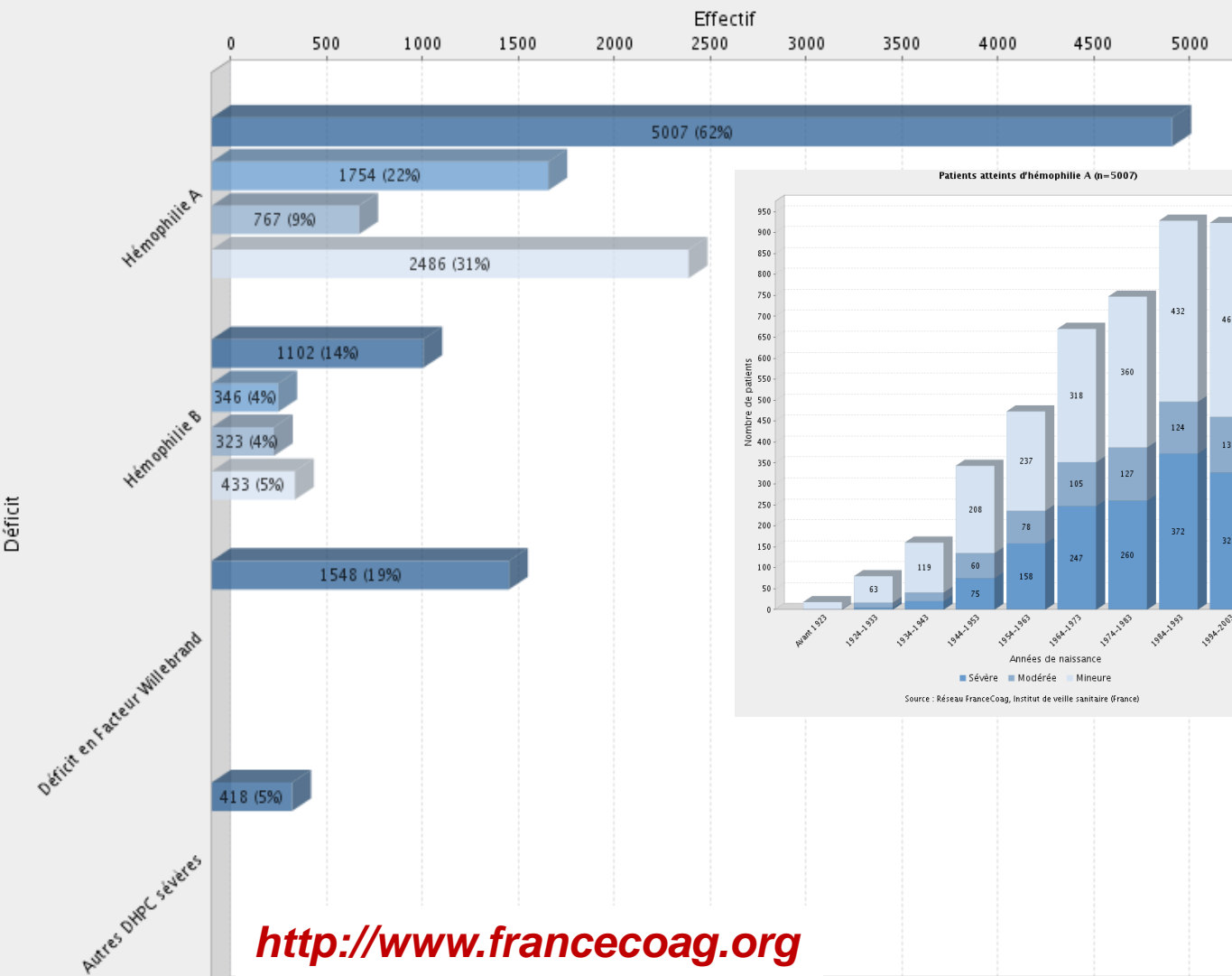
Formes sévères rares
voire exceptionnelles.

*Thérapeutiques spécifiques
le plus souvent disponibles.*

Données Registre Français

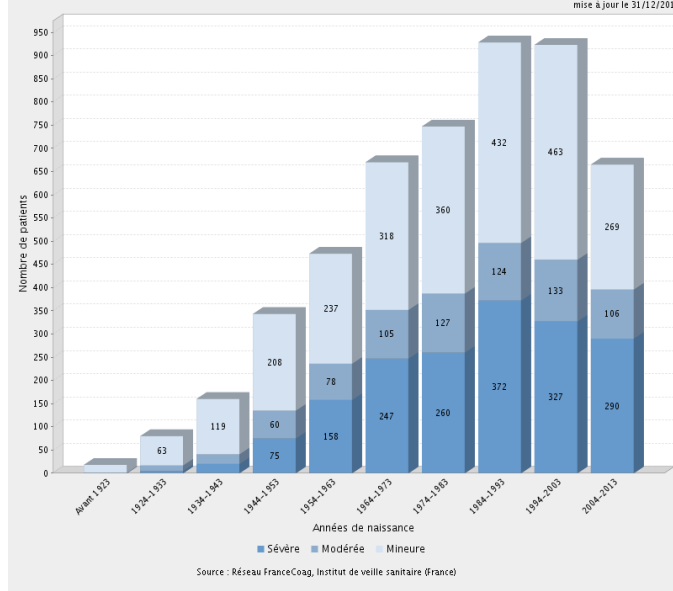
Répartition par pathologie des patients suivis

mise à jour le 31/12/2013



Patients atteints d'hémophilie A (n=5007)

mise à jour le 31/12/2013



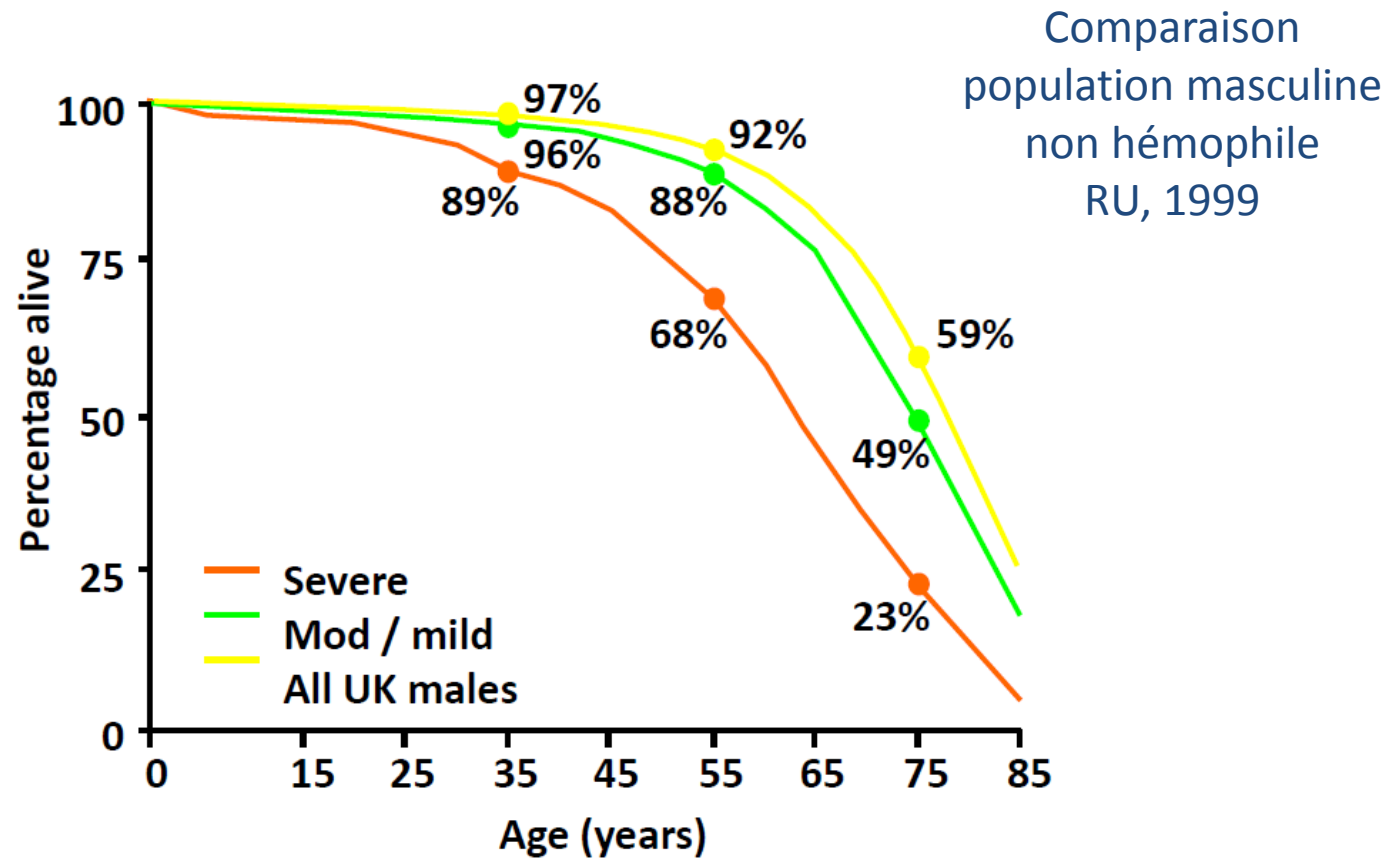
<http://www.francecoag.org>

■ Total ■ Sévère ■ Modérée ■ Mineure

Source : Réseau FranceCoag, Institut de veille sanitaire (France)



Survie des patients hémophiles non infectés par le VIH



Symptomatologie hémorragique chronique du patient hémophile



Histoire Naturelle

- Hémarthroses « spontanées » +/- précoces
- Récidives sur articulation(s) cible(s)
- Destruction articulaire: arthropathie
- Handicap



Historique du Traitement Substitutif Prophylactique en France



- ❑ Traitement à la demande jusque dans les années 80
- ❑ Début de prophylaxie contemporain des contaminations VIH
- ❑ Crise de confiance / produits et système de santé
- ❑ Reprise de prophylaxie prudente dans les années 90
- ❑ 1993 : mise à disposition de FVIII recombinant
- ❑ 1994-2000 : Suivi National des Hémophiles
 - *Calvez et al, Haemophilia 2002 : The French haemophilia cohort: rationale and organization of a long-term national pharmacosurveillance system*
- ❑ Recommandations du Groupe Prophylaxie de la COMETH
 - Prophylaxie primaire / 2002
 - Recommandations pédiatriques de prophylaxie / 2006
- ❑ Evaluation en cours (PHRC 2009)

Impact des Traitements

Années 50 - 60 : Sang total ou plasma frais

1965 : Cryoprécipité de plasma (FVIII)

Années 70 : Débuts fractionnement du plasma

1975 : fractions riches en facteur IX

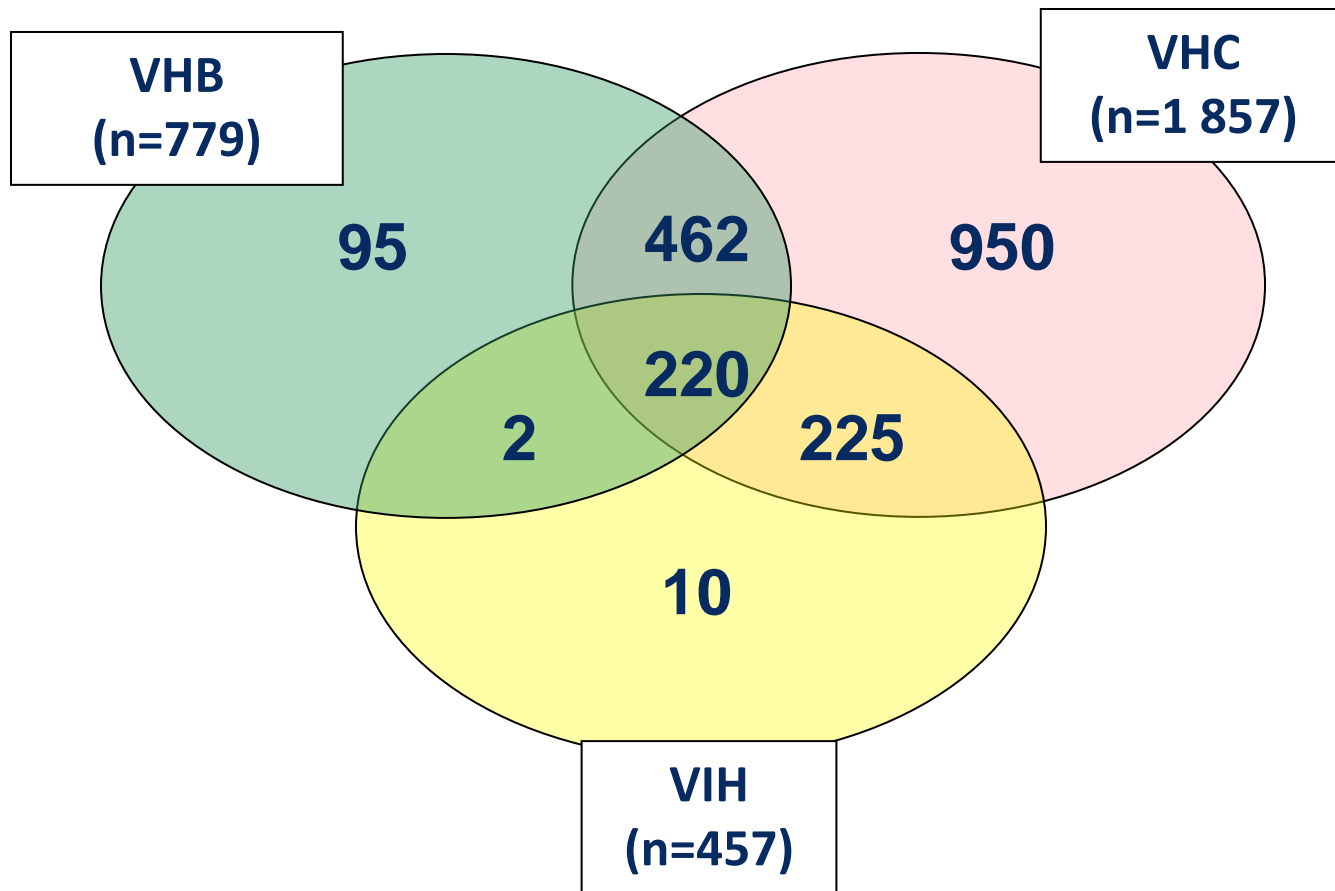
1980 : Utilisation de plus en plus large des concentrés de facteur VIII

1983-1985 : Drames du sang contaminé

Depuis 1985 : généralisation des concentrés de facteurs anti-hémophiliques plasmatiques sécurisés et recombinants



Infections transfusionnelles



Inhibiteurs dans la cohorte française

Réseau **FranceCoag**

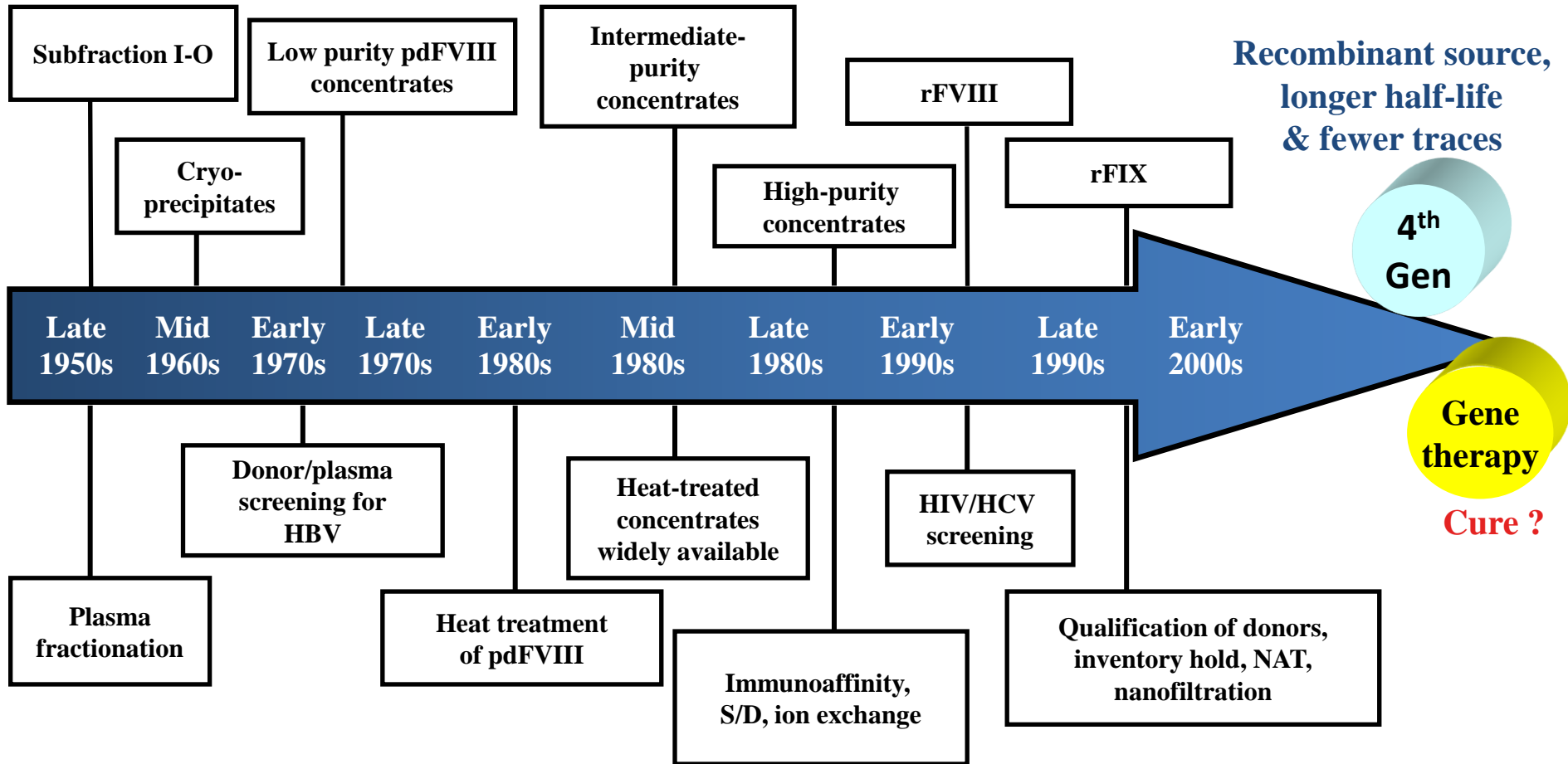


Type et sévérité	Patients (n)	Inhibiteur + (n)	(%)
Hémophilie A	4840	536	
sévère	1720	433	25,2
modérée	770	52	6,7
mineure	2350	51	2,1
Hémophilie B	1057	16	
sévère	344	14	4,1
modérée	305	1	0,3
mineure	408	1	2,4

Résultats contrôlés, expertise des dossiers par un groupe de cliniciens

Données FranceCoag Février 2013

Evolution des Concentrés de FVIII/FIX



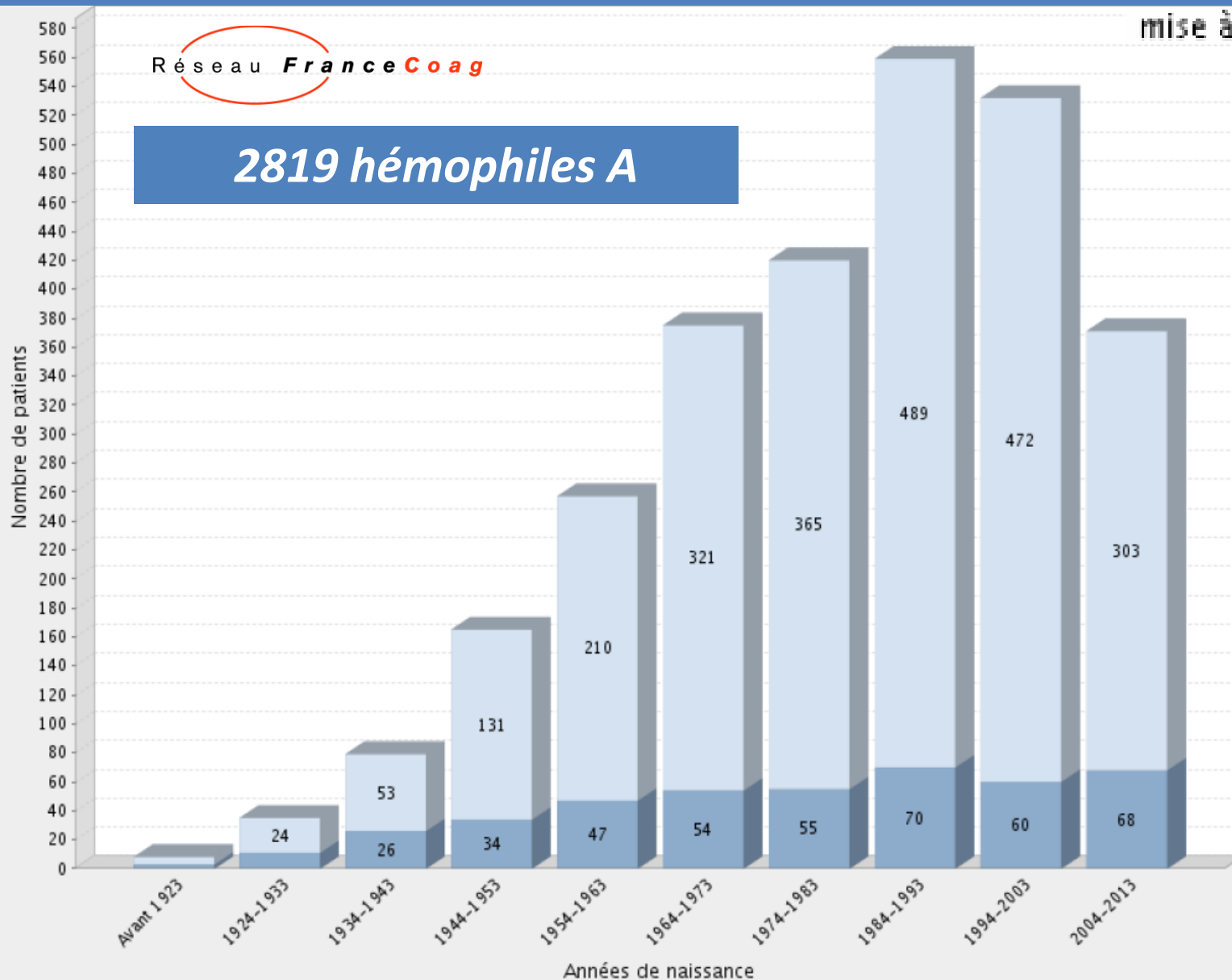
rFVIII, recombinant FVIII; rFIX, recombinant FIX; pdFVIII, plasma derived FVIII; HBV, hepatitis B; HCV, hepatitis C; S/D, solvent detergent; NAT, nucleic acid testing

Type de FVIII reçu aux dernières nouvelles

mise à jour le 16/11/2013

Réseau **FranceCoag**

2819 hémophiles A



■ Plasmatique ■ Recombinant

Source : Réseau FranceCoag, Institut de veille sanitaire (France)

Type de FIX reçu aux dernières nouvelles

mise à jour le 16/11/2013

Réseau **FranceCoag**



636 hémophiles B

Nombre de patients

Avant 1923

1924-1933

1934-1943

1944-1953

1954-1963

1964-1973

1974-1983

1984-1993

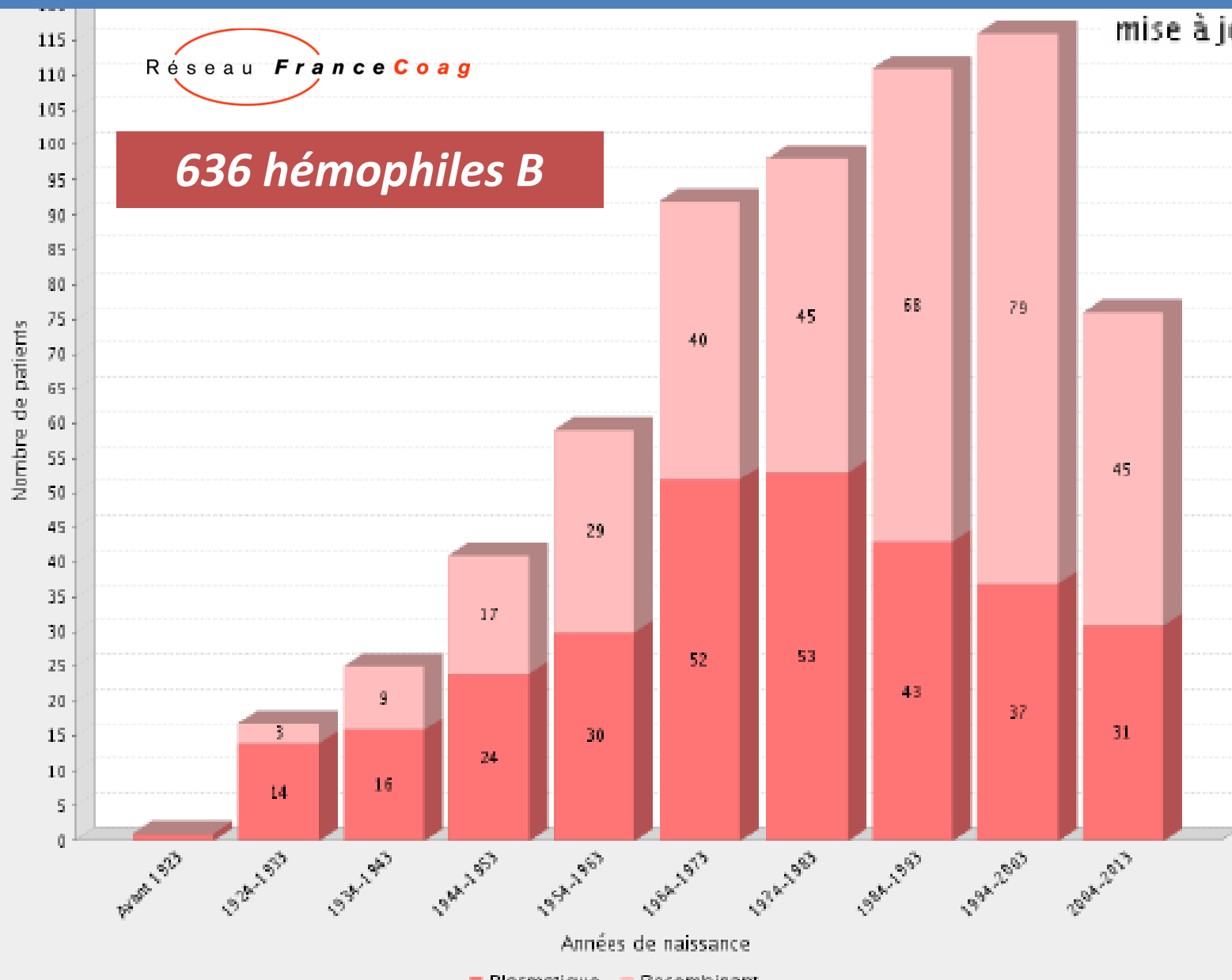
1994-2003

2004-2013

Années de naissance

■ Plasmatique ■ Recombinant

Source : Réseau FranceCoag, Institut de veille sanitaire (France)



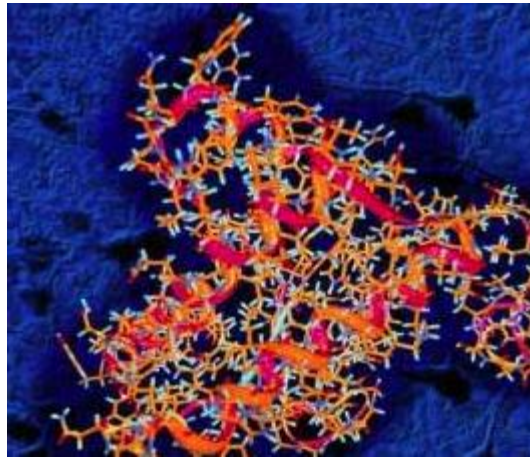
Traitements disponibles

Facteurs de sécurisation et attentes

- Facilité d'emploi liée :
 - aux faibles volumes
 - aux kits de reconstitution et d'injection
- Sécurité :
 - Confiance restaurée et éloignement des pénuries (???)
 - Mise en place de standards de prophylaxie
- Progrès attendus :
 - Médicaments de longue durée d'action
 - Médicaments à immunogénicité réduite
 - Sans surinvestir des hypothèses non validées, perspectives de guérison par la thérapie génique ?

Problématiques des maladies à prion

sMCJ / vMCJ



La filière du sang en France

RAPPORT

Établi par

Olivier VÉRAN,

Député de l'Isère

avec l'appui de

Abdelkrim KIOUR

Claude SARDAIS

Inspecteur des affaires sociales

Inspecteur général des finances

MCJ sporadique: un principe de précaution extrémiste

L'instauration en 1994 des retraits de MDS au regard de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (MCJsp) s'est fondée sur une conception extensive du principe de précaution. En mars 1994, le réseau de surveillance de la MCJ a en effet identifié pour la première fois, en lien avec l'Agence française du sang (AFS), deux donneurs atteints de la MCJsp. Sur avis de l'AFS, l'Agence du médicament a décidé le retrait à titre conservatoire des lots de MDS concernés. Entre 1994 et 1995, plusieurs groupes d'experts de l'Agence du médicament en France, de l'Agence européenne des médicaments et de la Food and Drug Administration (FDA) se sont réunis et ont conclu à l'absence de risque de transmission de la MCJsp (et non de la forme variante : le vMCJ) par les médicaments dérivés du plasma humain et donc à l'absence de maintien d'un système de rappel de lots. Malgré ces avis d'experts, le ministre français de la santé a annoncé, en février 1995, le maintien temporaire de retrait de médicaments dérivés du plasma de donneurs atteints de MCJsp. Une circulaire du 31 juillet 1996 de la Direction générale de la santé (DGS) a pérennisé ce choix par mesure de prudence.

MCJ sporadique: un principe de précaution franco-français délétère

Cette position de la France est aujourd'hui isolée en Europe et dans le monde, et n'est plus justifiée sur le plan scientifique au regard de l'analyse de risque menée par l'ANSM. La France est le seul pays au monde à maintenir ce système de rappels (l'Italie l'a arrêté l'an dernier), qui pénalise les seuls produits français face à leurs concurrents étrangers, dont aucun n'est concerné par cette réglementation, y compris même en France. Par ailleurs, l'ANSM a récemment renouvelé son analyse qui confirme que les *« conséquences négatives de cette mesure au regard d'un risque théorique de transmission doivent faire revoir son application stricte qui, si elle était justifiée en 1996 en l'état des connaissances, ne l'est plus en 2013. »*¹⁹

¹⁹ Note du directeur général de l'ANSM du 13 janvier 2013 au Directeur général de la santé.

MCJ sporadique: des retraits potentiellement déstabilisants et anxiogènes pour les patients

- Retrait des pharmacies mais aussi rappels des lots supposément stockés au domicile des patients et non utilisés tout en ayant affirmé la dérogation au devoir d'information sur les médicaments reçus ...
- Situation délicate, une partie des lots étant souvent déjà injectés
- Position intenable vis-à-vis d'un dispositif en cours de mise en place à la demande de la DGS (suivi neurologique de tous les patients atteints de déficit hémorragique suivis dans les CTH)

Lots « impactés vMCJ »

Historique:

- 3 donneurs de sang français ont développé un vMCJ postérieurement à leur don
- Des lots de MDS fabriqués à partir de pools de plasmas ont incorporé au moins un don de plasma issu de ces donneurs
- Ces MDS ont inclus des lots de FVIII / FIX impactés par 2 donneurs
 - ✓ Mesure de retrait pour les lots en circulation
 - ✓ Demande de l'AFH, relayée par le DGS et le DG de l'AFSSaPS d'information nominative sur les lots distribués par le passé et administrés à des patients atteints d'hémophilie
- Avis n°85 de novembre 2004 du Comité consultatif national d'éthique :
 - ✓ En faveur de la dérogation à l'information du patient
 - ✓ Recommande une traçabilité rigoureuse de tous les lots impactés
- Juin 2005 : la liste de tous les lots de FVIII et FIX « impactés » est transmise aux pharmacies des hôpitaux.

Traçabilité RFC des lots impactés vMCJ

- Juillet 2008 : Accord de la Cnil pour une dérogation à l'information des patients dans le cadre du recueil des données sur un formulaire spécifique « LotCJ » dans le cadre du Réseau FranceCoag :
 - concerne tout lot impacté
 - argumentaire épidémiologique de la demande : centralisation de l'information, bien que le risque soit à l'heure actuelle théorique.
- En juillet 2011 rectification de la liste des lots impactés (ajout d'un lot FIX)
- **La** V2 de RFC donne la possibilité d'enregistrer tous les lots de FVIII et FIX impactés par vMCJ susceptibles d'avoir été injectés à des patients inclus dans RFC.
- Quid des autres MDS, notamment fractions coagulantes ?

**Actualisation de la liste des produits FVII et FIX
issus des 8^{ème} et 13^{ème} cas* de v-MCJ transmise en 2005**

Suite à un nouveau contrôle de la liste des médicaments dérivés du sang préparés à partir de dons de sujets ayant été ultérieurement reconnus atteints par la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) (liste transmise en 2005), une erreur matérielle de retranscription de numéros de lots a été identifiée : un lot de Betafact® n'avait pas été retranscrit.

Ce numéro de lot (BETAFACT® 1000 UI : lot n°22376102) figure désormais sur la liste actualisée ci-dessous.

Pour rappel, lors de la transmission de la liste en 2005, il vous avait été demandé d'établir la traçabilité individuelle de dispensation des produits reçus par les hémophiles. Les médecins spécialistes de l'hémophilie avaient également été avertis afin de prendre contact avec vous pour savoir si leurs patients avaient reçu les lots concernés. En effet, l'information nominative des patients hémophiles leur est due à chaque alerte impliquant des lots de fractions coagulantes préparées à partir de plasma de donneur reconnu ultérieurement atteint par la v-MCJ.

En conséquence, la même stratégie d'information à délivrer aux patients devra être appliquée pour ce lot figurant désormais sur la liste actualisée.

Produit	N° lot	Péremption
FACTANE 1000 UI/10 ml	25918101	Fév. 2004
FACTEUR VIII THP 1000 UI/10 ml	85040480	Mai 1998
FACTEUR VIII-LFB 1000 UI/10 ml	85050850	Sept. 1998
FACTEUR VIII-LFB 1000 UI/10 ml	85060855	Sept. 1998
FACTEUR VIII-LFB 1000 UI/10 ml	85081070	Fév. 2000
FACTEUR VIII-LFB 1000 UI/10 ml	22815199	Août 2002
FACTEUR VIII-LFB 1000 UI/10 ml	26153100	Fév. 2003
FACTEUR VIII-LFB 1000 UI/10 ml	28222100	Avril 2003
FACTEUR VIII-LFB 500 UI/5 ml	24287100	Oct. 2002
FACTEUR IX-LFB 1000 UI/20 ml	90981020	Oct. 2000
FACTEUR IX-LFB 1000 UI DCF	90981021	Fév. 2001
FACTANE 1000 UI/10 ml	28417103	Jun 2006
FACTANE 1000 UI/10 ml	22788104	Sept. 2006
FACTANE 1000 UI/10 ml	22053105	Jul. 2007
BETAFACT 1000 UI/20 ml	22967104	Jun 2006
BETAFACT 1000 UI/20 ml	22967104	Sept. 2006
BETAFACT 500 UI/10 ml	22969104	Sept. 2006
FACTEUR VIII-LFB 1000 UI/10 ml	85051080	Oct. 1997 (lot exporté)
FACTEUR VIII-LFB 1000 UI/10 ml	85051081	Oct. 1997
FACTEUR VIII-LFB 1000 UI/10 ml	85051082	Oct. 1997
FACTEUR VIII-LFB 1000 UI/10 ml	85991060	Août 2001
FACTEUR VIII-LFB 1000 UI/10 ml	23114100	Août 2002
FACTEUR VIII-LFB 1000 UI/10 ml	25958100	Janv. 2003
FACTEUR VIII-LFB 500 UI/5 ml	85060080	Fév. 1998
FACTEUR VIII-LFB 500 UI/5 ml	85991370	Nov. 2001
FACTEUR VIII-LFB 500 UI/5 ml	22187199	Jun 2002
FACTEUR IX-LFB 1000 UI/20 ml	21885102	Jul. 2003 (lot exporté)
BETAFACT 1000 UI/20ml	22376102	Août 2003 (lot oublié en 2005)
FACTANE 1000 UI/10 ml	22018101	Août 2003
FACTANE 1000 UI/10 ml	25295101	Janv. 2004
FACTANE 1000 UI/10 ml	25431101	Janv. 2004
FACTANE 1000 UI/10 ml	26524101	Avril 2004
FACTANE 1000 UI/10 ml	26703101	Avril 2004
FACTANE 1000 UI/10 ml	27011101	Avril 2004
FACTANE 1000 UI/10 ml	21753102	Jul. 2004
FACTANE 250 UI/2,5 ml	25281101	Janv. 2004
FACTANE 500 UI/5 ml	25254101	Janv. 2004
FACTEUR IX-LFB 1000 UI/20 ml	90991020	Déc. 2001
FACTEUR IX-LFB 1000 UI/20 ml	90991150	Fév. 2002
FACTEUR IX-LFB 1000 UI/20 ml	90991155	Fév. 2002
FACTANE 100 UI/ml (1000 UI)	24028104	Sept. 2006
FACTANE 100 UI/ml (500 UI)	21411103	Jun 2005
Lots uniquement concernés par le C1 estérase entrant dans le process		
FACTANE 1000 UI/10 ml	21835104	Jul. 2006
FACTANE 1000 UI/10 ml	21973104	Jul. 2006
FACTANE 1000 UI/10 ml	22328104	Août 2006

* pour rappel, les dons issus du 9^{ème} cas de vMCJ n'ont pas été utilisés pour la préparation de fractions coagulantes.



PERMEDES

Plateforme d'Échange et de Recherche
sur les **M**édicaments **D**érivés du **S**ang
et leurs analogues recombinants

Dr **CABOREAU** Véronique
Pharmacien PH
CHU BORDEAUX
Service pharmaceutique
1 Place Amélie Raba Léon
33076 BORDEAUX CEDEX
veronique.cahoreau@chu-bordeaux.fr

Dr **CHAMOUARD** Valérie
Pharmacien PH
HOSPICES CIVILS DE LYON
Hôpital Edouard Herriot
Service pharmaceutique
Place d'Arsonval
69437 LYON CEDEX 03
valerie.chamouard@chu-lyon.fr

Dr **CHEVALLIER BRILLOIT** Christine
Pharmacien PH
CHU de Grenoble
Pôle pharmacie, pavillon Vercoars
BP 217
38043 GRENOBLE CEDEX 09
cchevallier@chu-grenoble.fr

Dr **DANIEAU** Florence
Pharmacien PH
CH de Troyes
Service pharmaceutique
101 avenue Anatole France
10 003 TROYES CEDEX
florence.danieau@ch-troyes.fr

Dr **PELUS** Eric
Pharmacien PH
CH de Colmar
Service pharmaceutique
39 avenue de la liberté
68024 COLMAR CEDEX
eric.pelus@ch-colmar.fr

Dr **LOPEZ** Isabelle
Pharmacien PH
GHU Paris Centre - A-APHP
Service pharmaceutique
27 rue du Flg Saint Jacques
75679 PARIS
isabelle.lopez@cch-aphp.fr

Dr **TOGUYENI** Elise
Pharmacien PH
CHRU de Lille
Service pharmaceutique
Rue Philippe Marache
59037 LILLE CEDEX
k.s.toguyeni@chru-lille.fr

Dr **VARIN** Rémi
Pharmacien MCUPH
CHU de Rouen
Pôle Pharmacie
1 rue De Gernont
76000 ROUEN
remi.varin@chu-rouen.fr

Lyon, le 21 juin 2013

A l'attention des pharmaciens hospitaliers chefs de service
des PUI avec Centres de Traitement des Hémophiles
pour transmission aux pharmaciens impliqués
dans le suivi des Facteurs anti-hémophiliques

Copie adressée aux:
Pr Goudemand Coordonnateur France Coag
Pr Schwed Président COMETH
Pr Negrier Coordonnateur CRMH
Pr Saux Présidente SFPC

Objet : Réseau FranceCoag et lots « impactés » v-MCJ

Cher(e)s collègues,

Afin d'assurer le suivi épidémiologique des patients hémophiles ayant reçu un lot de facteur VIII ou IX impacté par le variant de la Maladie de Creutzfeldt Jakob (v-MCJ), les médecins sont appelés à saisir les données relatives aux patients concernés dans l'application informatique du Réseau FranceCoag (WebFC) développée par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS); application qui n'était pas disponible au moment des premiers rappels de lots en 2005.

Dans ce cadre, nous sommes sollicités par le réseau FranceCoag pour relayer cette information auprès de nos collègues pharmaciens.

Les médecins du CTH doivent vérifier avec les pharmaciens de leur région impliqués dans la dispensation et la rétrocession des médicaments dérivés du sang s'ils disposent bien de toutes les informations suivantes :


- Identification du patient : nom, prénom, date de naissance
- Nom du facteur anti-hémophilique, dosage,
- Contexte d'utilisation (hospitalisation ou rétrocession)
- Dates de dispensation
- Nombre de flacons injectés en hospitalisation ou cédés en rétrocession


Pour faciliter cette vérification, nous vous remercions de bien vouloir vous rapprocher de ces médecins en mettant à leur disposition, si besoin, la liste des patients concernés pour votre centre et de les aider pour obtenir ces informations auprès des confrères de votre région.

Pour rappel, nous joignons à ce courrier la liste actualisée des numéros de lot de facteurs anti-hémophiliques (FVIII et FIX), concernés par le 8^{ème} et 13^{ème} cas de v-MCJ ayant préalablement fait l'objet d'un retrait de lots en 2005 (liste actualisée en date d'août 2011).

N'hésitez pas à nous faire part des difficultés rencontrées pour le recueil et la transmission de ces informations. Nous sommes, par ailleurs, à votre disposition pour vous aider dans cette démarche.

Cordialement


Elise TOGUYENI
Représentante PERMEDES
Réseau FranceCoag


Valérie CHAMOUARD
Représentante PERMEDES
CRMH



Merci pour votre attention

