

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Iblias 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
Iblias 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
Iblias 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Iblias 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Iblias 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 250/500/1 000/2 000/3 000 UI de facteur VIII de coagulation humain.

- Un mL d'Iblias 250 UI contient approximativement 100 UI (250 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL d'Iblias 500 UI contient approximativement 200 UI (500 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL d'Iblias 1000 UI contient approximativement 400 UI (1 000 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL d'Iblias 2000 UI contient approximativement 400 UI (2 000 UI / 5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL d'Iblias 3000 UI contient approximativement 600 UI (3 000 UI / 5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.

L'activité (UI) est déterminée à l'aide d'un test chromogène, selon la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique d'Iblias est d'environ 4 000 UI/mg de protéines.

L'octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant de pleine longueur [ADNr]) est une protéine purifiée comportant 2 332 acides aminés. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant sur des cellules de rein de hamster nouveau-né (cellules BHK) dans lesquelles a été introduit le gène du facteur VIII humain. Iblias est préparé sans aucun ajout de protéines d'origine humaine ou animale au cours des processus de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre : solide, blanche à légèrement jaune.
Solvant : eau pour préparations injectables, solution incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Iblis peut être administré à tous les groupes d'âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être réalisé sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Posologie

La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administré est exprimé en Unités Internationales (UI) par rapport au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à un Standard International pour le facteur VIII plasmatique).

Une Unité Internationale (UI) de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un mL de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5 % à 2,5 %.

La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'unités nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% ou UI/dL) x l'inverse de la récupération observée (c.-à-d. 0,5 pour une récupération de 2,0 %).

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être définies en fonction de l'efficacité clinique requise et adaptées au cas par cas.

Dans les différentes situations hémorragiques ci-dessous, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée. Le tableau suivant peut être utilisé à titre indicatif pour définir la posologie au cours des épisodes hémorragiques et de la chirurgie :

Tableau 1 : indications sur la posologie à utiliser au cours des épisodes hémorragiques et de la chirurgie

Importance de l'hémorragie / type d'acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dL)	Fréquence des injections (heures)/ Durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u> Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
<u>Chirurgie</u> Chirurgie mineure dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
Chirurgie majeure	80 à 100 (pré et post opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dL).

Prophylaxie

Pour le traitement prophylactique à long-terme des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, la posologie usuelle chez les patients adolescents (âgés de 12 ans et plus) et adultes est de 20 à 40 UI d'Iblias par kg de poids corporel, administrée deux à trois fois par semaine.

Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Patients non préalablement traités

La sécurité et l'efficacité d'Iblias chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles.

Population pédiatrique

Une étude de sécurité et d'efficacité a été réalisée chez des enfants âgés de 0 à 12 ans (voir rubrique 5.1) ; les données disponibles sont limitées chez les enfants âgés de moins de 1 an. Les doses prophylactiques recommandées sont de 20 à 50 UI/kg deux à trois fois par semaine ou un jour sur deux, selon les besoins de chaque enfant. Pour les adolescents âgés de plus de 12 ans, la posologie recommandée est la même que chez l'adulte.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Iblias doit être injecté par voie intraveineuse sur 2 à 5 minutes selon le volume total. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse de perfusion maximale : 2 mL/min).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et la notice.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Réactions allergiques connues aux protéines de souris ou de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec Iblis.

Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin.

Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité, tels que les éruptions urticariennes, les nausées, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, une respiration sifflante, l'hypotension et l'anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc doit être mis en œuvre.

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par mL de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.

Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le changement d'un facteur VIII pour un autre, chez des patients préalablement traités ayant plus de 100 jours d'exposition et qui avaient des antécédents de développement d'inhibiteur. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur suite à un changement de produit.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre d'inhibiteurs provisoire ou constant présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soignée pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Événements cardiovasculaires

Les patients hémophiles présentant des facteurs de risque ou des affections cardiovasculaires sont exposés au même risque de survenue d'événements cardiovasculaires que les patients non hémophiles lorsque la coagulation a été normalisée à l'aide d'un traitement par FVIII. Après administration, l'augmentation du taux de FVIII peut exposer les patients au même risque d'occlusion vasculaire ou d'infarctus du myocarde que les patients non hémophiles, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients doivent donc bénéficier d'un bilan des facteurs de risque cardiovasculaire.

Complications liées au cathéter

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte. Ces complications n'ont pas été associées au produit lui-même.

Traçabilité

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration d'Iblias à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

Teneur en sodium

Pour les dosages de 250/500/1 000 UI :

Après reconstitution, ce médicament contient 0,081 mmol de sodium par flacon de solution reconstituée (soit 1,86 mg par flacon). Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour les dosages de 2 000/3 000 UI :

Après reconstitution, ce médicament contient 0,156 mmol de sodium par flacon de solution reconstituée (soit 3,59 mg par flacon). Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction des produits à base de facteur VIII de coagulation humain (ADNr) avec d'autres médicaments n'a été signalée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation de facteur VIII chez les femmes enceintes. Le facteur VIII n'a pas fait l'objet d'études de reproduction chez l'animal.

Par conséquent, le facteur VIII ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si Iblis est excrété dans le lait maternel humain. L'excrétion n'a pas été étudiée chez l'animal. Par conséquent, le facteur VIII ne doit être utilisé au cours de l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

Fertilité

Iblis n'a fait l'objet d'aucune étude sur la fertilité chez l'animal et ses effets sur la fertilité humaine n'ont pas été établis au cours des essais cliniques contrôlés. Dans la mesure où Iblis est une protéine de substitution du facteur VIII endogène, aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Si les patients ressentent des vertiges ou d'autres symptômes affectant leur capacité à se concentrer et à réagir, il est recommandé de ne pas conduire ni d'utiliser de machines jusqu'à disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (pouvant inclure un œdème de Quincke, une sensation de brûlure et de piqûre au site de perfusion, des frissons, des bouffées de chaleur, une urticaire généralisée, des céphalées, une éruption urticarienne, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).

L'apparition d'anticorps dirigés contre les protéines de souris et de hamster et la survenue de réactions d'hypersensibilité associées sont possibles.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec Iblis. Une telle apparition se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés). Les fréquences ont été estimées d'après la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : fréquence des effets indésirables au cours des essais cliniques

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie	Fréquent
	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PPT)*
Affections cardiaques	Palpitations, tachycardie sinusale	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, gêne abdominale, dyspepsie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, gêne thoracique, réactions au site d'injection**	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées, sensations vertigineuses	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Insomnies	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruption cutanée***, dermite allergique	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Peu fréquent

* La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PPT = patients précédemment traités.

** dont extravasation au site d'injection, hématome, douleur au site d'injection, prurit, gonflement

*** éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption prurigineuse

Population pédiatrique

Au cours des études cliniques réalisées chez 71 patients pédiatriques préalablement traités, la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants ont été similaires à celles observées chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage avec le facteur VIII de coagulation humain recombinant n'a été signalé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique : facteur VIII de coagulation sanguine, code ATC : B02BD02

Mécanisme d'action

Le facteur VIII et le facteur von Willebrand (FvW) constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Perfusé chez un patient hémophile, le facteur VIII se lie au FvW dans la circulation sanguine. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation liée au sexe, due à une diminution du taux de facteur VIII : C, qui provoque de multiples hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément soit à la suite d'un traumatisme accidentel ou chirurgical. Grâce à la thérapie substitutive, les taux plasmatiques en FVIII sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du déficit en facteur et de la tendance hémorragique.

Iblias ne contient pas de facteur von Willebrand.

Effets pharmacodynamiques

Le temps de céphaline activée (TCA) est allongé chez les personnes atteintes d'hémophilie. La détermination du TCA est un moyen classique de mesure de l'activité biologique du facteur VIII *in vitro*. La normalisation du TCA après traitement par rFVIII est comparable à celle obtenue avec le facteur VIII d'origine plasmatisque.

Efficacité et sécurité cliniques

Contrôle et prévention des hémorragies

Deux études croisées, randomisées, non contrôlées, multicentriques, en ouvert, ont été menées chez des adultes/adolescents préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère (< 1 %), ainsi qu'une étude multicentrique, non contrôlée, en ouvert, chez des enfants âgés de < 12 ans préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère.

Au total, 204 sujets ont été inclus dans le programme d'essais cliniques, dont 153 sujets âgés de ≥ 12 ans et 51 sujets âgés de < 12 ans. Globalement, 140 sujets ont été traités pendant au moins 12 mois, dont 55 sur une durée médiane de 24 mois.

Tableau 3 : patients sous prophylaxie, doses reçues et taux de succès sur les saignements

	Jeunes enfants (0 < 6 ans)	Grands enfants (6 < 12 ans)	Adolescents et adultes 12 - 65 ans			Total
			Étude 1	Étude 2	Étude 2	
				Doses reçues 2 x/sem.	Doses reçues 3 x/sem.	
Participants à l'étude	25	26	62	28	31	172
Dose/injection en prophylaxie, UI/kg de PC médiane (min, max)	36 UI/kg (21 ; 58 UI/kg)	32 UI/kg (22 ; 50 UI/kg)	31 UI/kg (21 ; 43 UI/kg)	30 UI/kg (21 ; 34 UI/kg)	37 UI/kg (30 ; 42 UI/kg)	32 UI/kg (21 ; 58 UI/kg)
TAS – tous les saignements (médiane, Q1, Q3)	2,0 (0,0 ; 6,0)	0,9 (0,0 ; 5,8)	1,0 (0,0 ; 5,1)	4,0 (0,0 ; 8,0)	2,0 (0,0 ; 4,9)	2,0 (0,0 ; 6,1)
Dose/injection pour le traitement des hémorragies Médiane (min ; max)	39 UI/kg (21 ; 72 UI/kg)	32 UI/kg (22 ; 50 UI/kg)	29 UI/kg (13 ; 54 UI/kg)	28 UI/kg (19 ; 39 UI/kg)	31 UI/kg (21 ; 49 UI/kg)	31 UI/kg (13 ; 72 UI/kg)
Taux de succès*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

TAS = taux annualisé de saignements

Q1 = premier quartile ; Q3 = troisième quartile

PC = poids corporel

* Taux de succès défini comme le % d'hémorragies traitées avec succès par ≤ 2 injections

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique (PK) d'Iblias a été évalué chez des patients préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère après administration de 50 UI/kg chez 21 sujets âgés de ≥ 18 ans, chez 5 sujets âgés de ≥ 12 ans et de < 18 ans et chez 19 sujets âgés de < 12 ans.

Un modèle pharmacocinétique de population a été développé sur la base de toutes les mesures disponibles du FVIII (à partir des nombreux prélèvements PK et de l'ensemble des échantillons de récupération) effectuées durant les 3 études cliniques, permettant le calcul des paramètres PK des sujets dans les diverses études. Le tableau 4 ci-dessous présente les paramètres PK basés sur le modèle pharmacocinétique de population.

Tableau 4 : paramètres PK (moyenne géométrique [%CV]) basés sur le Test chromogénique*

Paramètre PK	≥ 18 ans N = 109	12 à < 18 ans N = 23	6 à < 12 ans N = 27	0 à < 6 ans N = 24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
ASC (UI.h/dL) **	1 858 (38)	1 523 (27)	1 242 (35)	970 (25)
CL (dL/h/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V _{éq} (dL/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

* D'après les estimations du modèle pharmacocinétique de population

**ASC, aire sous la courbe, calculée pour une dose de 50 UI/kg

Les mesures de PK répétées après 6 à 12 mois de traitement prophylactique par Iblis n'ont révélé aucune modification pertinente des paramètres PK à la suite de ce traitement à long terme.

Une étude internationale menée dans 41 laboratoires cliniques a évalué et comparé le FVIII :C d'Iblis et d'un rFVIII pleine longueur commercialisé. Elle a montré des résultats cohérents pour les deux produits.

L'activité coagulante d'Iblis peut être mesurée dans le plasma aussi bien par un test de coagulation en un temps qu'avec un test chromogénique, ceci avec les méthodes usuelles du laboratoire.

L'analyse des taux de récupération *incrémentielle* chez les patients préalablement traités a montré pour Iblis une augmentation médiane du taux de facteur VIII plasmatique de > 2 % (> 2 UI/dL) par UI/kg de poids corporel. Ce résultat est similaire aux valeurs rapportées pour le facteur VIII dérivé du plasma humain. Aucune modification pertinente n'a été observée sur la période de traitement de 6 - 12 mois.

Tableau 5 : mesures des taux de récupération *incrémentielle* dans les études de phase III

Participants à l'étude	N = 115
Résultats du Test chromogénique Médiane (Q1 ; Q3) (UI/dL / UI/kg)	2,3 (1,8 ; 2,6)
Résultats du Test en un temps Médiane (Q1 ; Q3) (UI/dL / UI/kg)	2,2 (1,8 ; 2,4)

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité *in vitro* et de toxicologie en administration répétée sur du court terme n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain. La toxicité en administration répétée sur plus de 5 jours, la toxicité sur les fonctions de reproduction et l'effet carcinogène n'ont pas été étudiés. Ces types d'études n'ont pas été jugés pertinents en raison de la production d'anticorps dirigés contre les protéines humaines hétérologues chez l'animal. (En outre, le FVIII est une protéine intrinsèque et n'est pas connu pour provoquer des effets sur la reproduction ou des effets cancérogènes.)

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose

Histidine

Glycine

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium

Polysorbate 80

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Seuls les nécessaires à perfusion fournis doivent être utilisés pour la reconstitution et l'injection car des échecs de traitement ont été observés suite à l'adsorption du facteur VIII humain de coagulation sur la surface interne de certains systèmes de perfusion.

6.3 Durée de conservation

30 mois

La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation après reconstitution a été démontrée pendant 3 heures à température ambiante.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Durant la période des 30 mois de conservation, lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur, le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C, et ceci pour une durée limitée à 12 mois. Dans ce cas, le produit périmé à la fin de la période des 12 mois ou à la date de péremption indiquée sur le flacon du produit, si l'échéance est plus proche. La nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage extérieur.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

Chaque boîte d'Iblis contient :

- un flacon de poudre (flacon de 10 mL en verre transparent de type 1 avec un bouchon en caoutchouc halogénobutyl gris et un dispositif d'obturation en aluminium)
- un flacon de solvant (flacon de 6 mL en verre transparent de type 1 avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyl gris et un dispositif d'obturation en aluminium)
- un emballage supplémentaire contenant :
 - 1 dispositif de transfert avec filtre 20/20 [Mix2Vial]
 - 1 nécessaire de ponction veineuse
 - 1 seringue jetable de 5 mL
 - 2 tampons alcoolisés à usage unique

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les instructions détaillées pour la préparation et l'administration sont présentées dans la notice d'Iblis.

Le médicament reconstitué est une solution limpide et incolore.

La poudre d'Iblis doit uniquement être reconstituée avec le solvant fourni (2,5 mL ou 5 mL d'eau pour préparations injectables) à l'aide du dispositif de transfert stérile avec filtre pour flacon fourni. Pour l'injection, le produit doit être préparé selon les règles d'asepsie. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, il ne doit pas être utilisé.

Après reconstitution la solution est limpide. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. Ne pas utiliser Iblis si la solution contient des particules visibles ou est trouble.

Après reconstitution, la solution est aspirée dans la seringue jetable stérile au travers du dispositif de transfert avec filtre pour flacon (tous deux fournis). Iblis doit être reconstitué et administré à l'aide des composants (adaptateur pour flacon, flacon d'eau pour préparations injectables, seringue jetable, nécessaire de ponction veineuse) fournis dans chaque boîte.

Le produit reconstitué doit être filtré avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. La filtration est réalisée en utilisant l'adaptateur pour flacon.

Pour usage unique seulement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1077/001 - Iblis 250 UI
EU/1/15/1077/002 - Iblis 500 UI
EU/1/15/1077/003 - Iblis 1000 UI
EU/1/15/1077/004 - Iblis 2000 UI
EU/1/15/1077/005 - Iblis 3000 UI

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 février 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences concernant la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union européenne (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et dans les mises à jour successives publiées sur le portail web de l'Agence européenne des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et les interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'Autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Etude d'efficacité post-autorisation: Afin d'explorer la sécurité et l'efficacité d'Ibias chez les patients non préalablement traités, le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de l'étude en cours "13400 – Leopold Kids Part B"	12/2018
Etude d'efficacité post-autorisation: Afin d'explorer la sécurité et l'efficacité d'Ibias à long terme, le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de l'étude en cours "13400 – Leopold Kids extension"	12/2020

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

NATURE /TYPE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Iblias 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
Iblias 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
Iblias 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Iblias 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Iblias 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

1 flacon : 250 UI d'octocog alfa (100 UI/mL après reconstitution).
1 flacon : 500 UI d'octocog alfa (200 UI/mL après reconstitution).
1 flacon : 1 000 UI d'octocog alfa (400 UI/mL après reconstitution).
1 flacon : 2 000 UI d'octocog alfa (400 UI/mL après reconstitution).
1 flacon : 3 000 UI d'octocog alfa (600 UI/mL après reconstitution).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine, chlorure de sodium, chlorure de calcium, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre.
1 flacon de 2,5 mL d'eau pour préparations injectables.
1 flacon de 5 mL d'eau pour préparations injectables.
Une boîte de dispositif contenant :
- 1 dispositif de transfert avec filtre 20/20 [Mix2Vial]
- 1 nécessaire de ponction veineuse
- 1 seringue jetable de 5 mL
- 2 tampons alcoolisés à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage. Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. Ne pas réfrigérer après reconstitution.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1077/001 – Iblias 250 UI
EU/1/15/1077/002 – Iblias 500 UI
EU/1/15/1077/003 – Iblias 1000 UI
EU/1/15/1077/004 – Iblias 2000 UI
EU/1/15/1077/005 – Iblias 3000 UI

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Iblias 250
Iblias 500
Iblias 1000
Iblias 2000
Iblias 3000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON AVEC POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Iblias 250 UI poudre pour solution injectable
Iblias 500 UI poudre pour solution injectable
Iblias 1000 UI poudre pour solution injectable
Iblias 2000 UI poudre pour solution injectable
Iblias 3000 UI poudre pour solution injectable

Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)

Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

250 UI (octocog alfa) (100 UI/mL après reconstitution).
500 UI d'octocog alfa (200 UI/mL après reconstitution).
1 000 UI d'octocog alfa (400 UI/mL après reconstitution).
2 000 UI d'octocog alfa (400 UI/mL après reconstitution).
3 000 UI d'octocog alfa (600 UI/mL après reconstitution).

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON AVEC EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2,5 mL [pour reconstitution des dosages 250/500/1 000 UI]

5 mL [pour reconstitution des dosages 2 000/3 000 UI]

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Iblias 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
Iblias 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
Iblias 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Iblias 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Iblias 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Iblias et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Iblias
3. Comment utiliser Iblias
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Iblias
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Iblias et dans quel cas est-il utilisé ?

Iblias est un médicament qui contient comme substance active le facteur VIII de coagulation humain recombinant, appelé octocog alfa. Iblias est préparé par la technologie recombinante sans aucun ajout de composants d'origine humaine ou animale au cours du processus de fabrication. Le facteur VIII est une protéine naturellement présente dans le sang et qui aide ce dernier à coaguler.

Iblias est utilisé pour le traitement et la prévention des saignements chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous âges présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Iblias ?

N'utilisez jamais Iblias

- si vous êtes allergique à l'octocog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 et à la fin de la rubrique 2).
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster ou de souris.

N'utilisez pas Iblias si vous êtes concerné(e) par l'une des situations ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Faites attention avec Iblias et adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si :

- vous présentez une oppression dans la poitrine, des sensations vertigineuses (y compris lorsque vous vous levez d'une position assise ou allongée), des éruptions urticariennes, des éruptions

cutanées avec démangeaisons (urticaire), une respiration sifflante ou des nausées ou malaises. Ces symptômes peuvent être les signes d'une réaction allergique rare, soudaine et sévère (un choc anaphylactique) à Iblias. S'ils apparaissent, **arrêtez immédiatement l'administration du produit** et consultez votre médecin.

- votre saignement n'est pas contrôlé avec votre dose habituelle d'Iblias. L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec Iblias, informez-en immédiatement votre médecin .
- vous avez antérieurement développé des inhibiteurs anti-facteur VIII avec un autre produit. Si vous changez de facteur VIII, vous êtes susceptible d'être à risque de voir réapparaître votre inhibiteur.
- vous avez été informé(e) que vous aviez une maladie du cœur ou un risque de maladie du cœur.
- la mise en place d'un dispositif d'accès veineux central (ex : cathéter) est nécessaire pour l'administration d'Iblias. Vous pouvez être exposé(e) à un risque de complications liées à l'utilisation de ce cathéter, notamment la survenue d'infections locales, la présence de bactéries dans le sang (bactériémie) ou la formation d'un caillot de sang dans le vaisseau sanguin où a été placé le cathéter (thrombose).

Autres médicaments et Iblias

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Enfants et adolescents

Les avertissements et précautions indiqués s'appliquent aux patients de tous âges, adultes et enfants.

Grossesse et allaitement

Nous ne disposons d'aucune expérience de l'utilisation des produits à base de facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement car l'hémophilie A est rare chez la femme. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Il est peu probable qu'Iblias puisse avoir des effets sur la fertilité chez les patients de sexe masculin ou féminin dans la mesure où la substance active est naturellement présente dans l'organisme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez des vertiges ou tout autre symptôme affectant votre capacité à vous concentrer ou à réagir, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que ces symptômes cessent.

Iblias contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, et il est donc considéré comme essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité

Il est recommandé, à chaque fois que vous utilisez Iblias, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit.

3. Comment utiliser Iblias ?

Le traitement par Iblias sera instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients présentant une hémophilie A. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Traitement des saignements

Votre médecin calculera la dose de médicament et la fréquence à laquelle vous devez le prendre pour atteindre le taux d'activité en facteur VIII nécessaire. Votre médecin devra toujours ajuster la dose et la fréquence d'administration en fonction de vos besoins individuels. La dose d'Iblias que vous devez utiliser et la fréquence d'administration dépendent de nombreux facteurs tels que :

- votre poids ;
- la sévérité de votre hémophilie ;
- le site et l'importance du saignement ;
- la présence éventuelle d'un inhibiteur et son titre ;
- le taux de facteur VIII souhaité.

Prévention des saignements

Si vous utilisez Iblias pour prévenir les saignements (prophylaxie), votre médecin calculera la dose qui vous convient. Elle est habituellement de 20 à 40 UI d'octocog alfa par kg de poids corporel, injectée deux ou trois fois par semaine. Toutefois, dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Examens biologiques

Il est fortement recommandé de pratiquer les examens biologiques appropriés à intervalles réguliers afin de vérifier que le taux plasmatique souhaité de facteur VIII a été atteint et se maintient. En cas d'intervention chirurgicale majeure tout particulièrement, un contrôle minutieux du traitement substitutif doit être réalisé à l'aide des tests de coagulation.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Iblias peut être utilisé chez les enfants de tous âges. Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, des doses plus élevées ou des injections plus fréquentes peuvent être nécessaires.

Cas des patients avec inhibiteurs

Si votre médecin vous informe que vous avez développé un inhibiteur du facteur VIII, il se peut que vous ayez besoin d'utiliser une dose plus élevée d'Iblias afin de contrôler votre saignement. Si cette dose ne suffit pas à contrôler votre saignement, votre médecin pourrait vous prescrire un autre médicament.

N'hésitez pas à contacter votre médecin pour plus d'informations.

N'augmentez pas la dose d'Iblias pour contrôler votre saignement sans consulter votre médecin.

Durée du traitement

Votre médecin vous indiquera combien de fois et à quels intervalles ce médicament doit être administré.

Habituellement, le traitement de l'hémophilie par Iblias doit être administré durant toute la vie.

Comment administrer Iblias

Ce médicament est destiné à l'injection dans une veine sur 2 à 5 minutes, selon le volume total et votre niveau de confort et doit être utilisé dans les 3 heures après reconstitution.

Comment préparer Iblias pour l'administration

N'utilisez que le matériel fourni avec chaque boîte de ce médicament. Si ces composants ne peuvent pas être utilisés, veuillez contacter votre médecin. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, ne l'utilisez pas.

Vous devez filtrer le produit reconstitué avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. **Vous effectuez la filtration** en utilisant l'adaptateur Mix2Vial.

Ce médicament **ne doit pas** être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion. N'utilisez pas de solutions contenant des particules visibles ou ayant un aspect trouble. Suivez attentivement les indications données par votre médecin et utilisez les **instructions détaillées pour la reconstitution et l'administration présentées à la fin de cette notice**.

Si vous avez utilisé plus d'Iblias que vous n'auriez dû

Aucun cas de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été signalé.

Si vous avez utilisé plus d'Iblias que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Iblias

- Procédez immédiatement à l'administration de la dose suivante puis continuez à intervalles réguliers comme indiqué par votre médecin.
- **N'utilisez pas** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Iblias

N'arrêtez pas d'utiliser Iblias sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus **graves** sont les **réactions allergiques** ou le choc anaphylactique (une réaction allergique rare et sévère affectant la pression artérielle et la respiration). Si des réactions allergiques ou anaphylactiques surviennent, **arrêter l'injection/la perfusion et parlez-en à votre médecin immédiatement**. L'apparition de l'un des symptômes suivants **pendant l'injection/la perfusion** peut être le signe précurseur d'une réaction allergique ou anaphylactique :

- oppression thoracique, sensation générale d'inconfort
- sensations vertigineuses
- hypotension légère (diminution modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout)
- nausées

Chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, le risque d'apparition d'inhibiteurs (voir rubrique 2) est peu fréquent (peut toucher moins d'1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

Autres effets indésirables éventuels :

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- augmentation du volume des ganglions lymphatiques (gonflement sous la peau au niveau du cou, des aisselles ou de l'aîne)
- palpitations cardiaques (sensation de battements forts, rapides ou irréguliers du cœur)
- battements de cœur rapides
- douleur ou inconfort à l'estomac
- indigestion
- fièvre
- douleur ou inconfort dans la poitrine
- réactions locales à l'endroit où vous injectez le produit (saignement sous la peau, démangeaison intense, gonflement, sensation de brûlure, rougeur temporaire)
- maux de tête
- sensations vertigineuses
- difficultés d'endormissement
- éruptions cutanées avec ou sans démangeaisons

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques incluant une réaction allergique soudaine et sévère
- dysgueusie (trouble du goût)
- urticaire (éruption cutanée avec démangeaisons)
- bouffées de chaleur (rougissement du visage)

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Iblias ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le médicament dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ce médicament peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée limitée à 12 mois lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur. Si vous conservez ce médicament à température ambiante, il périra au bout de 12 mois ou à la date de péremption, si cette échéance est plus proche.

Vous devez noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage extérieur.

Ne pas réfrigérer la solution après reconstitution. La solution reconstituée doit être utilisée dans un délai de 3 heures. Ce produit est à usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être jetée.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence de particules ou si la solution est trouble.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Iblias

Poudre

La substance **active** est le facteur VIII de coagulation humain (octocog alfa). Chaque flacon d'Iblias contient une dose nominale de 250, 500, 1 000, 2 000 ou 3 000 UI d'octocog alfa.

Les **autres** composants sont le saccharose, l'histidine, la glycine, le chlorure de sodium, le chlorure de calcium, le polysorbate 80 (*voir fin de la rubrique 2*).

Solvant

Eau pour préparations injectables.

Qu'est ce qu'Iblias et contenu de l'emballage extérieur

Iblias est fourni sous forme d'une poudre et solvant pour solution injectable, et est une poudre sèche ou un agglomérat, blanc à légèrement jaune. Après reconstitution la solution est limpide.

Des dispositifs de reconstitution et d'administration sont fournis dans chaque boîte de ce médicament.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

Fabricant

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

CSL Behring N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 15 28 89 20

България

Novimed Ltd.
Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49-(0)69-30584437

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ,
Τηλ: +30-210 7255 660

España

CSL Behring, S. A.
Tel: +34 93 367 1870

France

CSL Behring S.A.
Tél: +33-(0)1-53585400

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 (1) 631-1833

Ireland

CSL Behring UK Limited
Tel: +44 (0)1444 447405

Ísland

CSL Behring AB
Simi: +46-(0)8-54496670

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39-02-34964200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ,
Τηλ: +30-210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel: +49-(0)69-30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49-(0)69-30584437

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 15 28 89 20

Magyarország

CSL Behring KFT
Tel: +36-1-213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31-(0) 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46-(0)8-54496670

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43-(0)1-80101-2463

Polska

CSL Behring sp. z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring, Lda.
Tel: +351-21-7826230

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46-(0)8-54496670

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46-(0)8-54496670

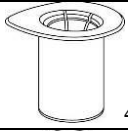
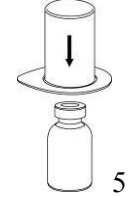
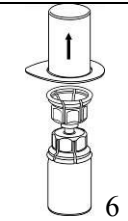



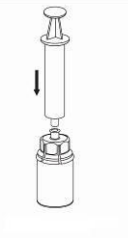
United Kingdom


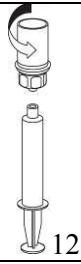
CSL Behring UK Limited
Tel: +44 (0)1444 447405

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions détaillées pour la reconstitution et l'administration d'Iblis à l'aide de l'adaptateur Mix2Vial :

1. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.	
2. Réchauffez les deux flacons non ouverts entre vos mains jusqu'à atteindre une température confortable (37 °C au plus).	
3. Assurez-vous que les capuchons amovibles des flacons de produit et de solvant sont retirés et que les bouchons ont été nettoyés à l'aide d'une solution antiseptique et laissés sécher avant d'ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial.	
4. Ouvrez l'emballage du dispositif Mix2Vial en détachant le couvercle. Ne retirez pas le dispositif Mix2Vial de son blister !	
5. Placez le flacon de solvant sur une surface plate et propre et tenez fermement le flacon. Attrapez le dispositif Mix2Vial avec son blister et enfoncez le perforateur situé à l'extrémité bleue de l'adaptateur tout droit dans le bouchon du flacon de solvant.	
6. Retirez le blister du dispositif Mix2Vial avec précaution en tenant le rebord et en tirant verticalement vers le haut. Veillez à tirer uniquement sur le blister et non sur le dispositif Mix2Vial.	
7. Placez le flacon de produit sur une surface plate et dure. Retournez le flacon de solvant avec le dispositif Mix2Vial fixé dessus et enfoncez le perforateur situé à l'extrémité transparente de l'adaptateur tout droit dans le bouchon du flacon de produit. Le solvant s'écoulera automatiquement dans le flacon de produit.	
8. D'une main, saisissez le dispositif Mix2Vial côté produit et, de l'autre main, saisissez-le côté solvant puis dévissez le dispositif avec précaution en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre de façon à obtenir deux pièces. Jetez le flacon de solvant avec l'adaptateur Mix2Vial bleu fixé dessus.	
9. D'un mouvement circulaire, agitez doucement le flacon de produit avec l'adaptateur transparent fixé dessus jusqu'à ce que la substance soit entièrement dissoute. Ne secouez pas. Inspectez visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. N'utilisez pas de solutions contenant des particules visibles ou ayant un aspect trouble.	
10. Aspirez de l'air dans une seringue stérile vide. Tout en maintenant le flacon de produit en position verticale, vissez la seringue sur l'embout Luer-Lock du dispositif Mix2Vial en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre. Injectez l'air dans le flacon de produit.	

<p>11. Maintenez le piston de la seringue enfoncé, retournez l'ensemble et aspirez la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.</p>	
<p>12. Une fois la solution ainsi transférée dans la seringue, tenez fermement la seringue par son cylindre (avec le piston de la seringue vers le bas) et dévissez la seringue de l'adaptateur transparent du dispositif Mix2Vial en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Maintenez la seringue en position verticale et pressez le piston jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'air dans la seringue.</p>	
<p>13. Posez un garrot sur votre bras.</p>	
<p>14. Choisissez le point d'injection, et nettoyez la peau au moyen d'un tampon alcoolisé et préparez le site d'injection de manière aseptique, comme conseillé par votre médecin.</p>	
<p>15. Piquez la veine et fixez le nécessaire de ponction veineuse à l'aide d'un sparadrap.</p>	
<p>16. Laissez le sang refluer vers l'extrémité ouverte du nécessaire de ponction veineuse puis fixez la seringue contenant la solution. Veillez à ce qu'il n'entre pas de sang dans la seringue.</p>	
<p>17. Retirez le garrot.</p>	
<p>18. Injectez la solution dans la veine sur 2 à 5 minutes, tout en surveillant la position de l'aiguille. La vitesse d'injection doit être ajustée en fonction de votre confort, mais elle ne doit pas dépasser 2 mL par minute.</p>	
<p>19. Si une dose supplémentaire doit être administrée, utilisez une nouvelle seringue après avoir reconstitué le produit comme décrit ci-dessus.</p>	
<p>20. Si aucune dose supplémentaire n'est nécessaire, retirez le nécessaire de ponction veineuse et la seringue. Maintenez une compresse fermement appuyée sur votre bras tendu au niveau du point d'injection pendant environ 2 minutes. Enfin, posez un petit pansement compressif sur le site d'injection la plaie et, si nécessaire, un sparadrap.</p>	

Annexe IV

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le traitement de l'hémophilie congénitale consiste actuellement en l'utilisation de traitements substitutifs prophylactiques ou à la demande par facteur VIII de coagulation (FVIII). Les traitements substitutifs par facteur FVIII peuvent généralement être subdivisés en deux grandes catégories de produits: les produits de facteur **VIII d'origine plasmatique** (pdFVIII) et les produits de facteur VIII recombinant (rFVIII). De nombreux produits individuels de facteurs pdFVIII et rFVIII **sont autorisés dans l'Union européenne**.

L'une des complications majeures des traitements par facteur VIII est l'apparition d'alloanticorps (inhibiteurs) du type **IgG qui neutralisent l'activité des facteurs VIII**, entraînant une **perte d'efficacité en matière de contrôle des saignements**. Les patients traités qui ont développé des inhibiteurs requièrent une prise en charge individuelle et attentive et peuvent avoir développé une résistance au traitement.

Un traitement par association de facteurs pdFVIII et rFVIII peut entraîner le développement **d'inhibiteurs (évalués à l'aide de la modification de Nijmegen du dosage Bethesda; $\geq 0,6$ unité Bethesda (UB) pour un inhibiteur à «faible titre» et > 5 UB pour un inhibiteur à «titre élevé»)**.

L'apparition d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A recevant des produits de facteur VIII est généralement observée chez les patients non préalablement traités (PUP) ou chez les patients traités a minima (MTP) qui se trouvent encore dans les 50 premiers jours **d'exposition (JE) au traitement. À l'inverse, ces inhibiteurs sont moins susceptibles de se développer chez les patients préalablement traités (PTP)**.

Les facteurs de risque connus du développement d'inhibiteurs peuvent être liés au patient ou liés au traitement.

- Le type de mutation du gène **F8**, la **sévérité de l'hémophilie**, **l'ethnicité**, **les antécédents familiaux éventuels de développement d'inhibiteurs** et la **possible constitution de HLA-DR** (antigènes des leucocytes humains de type DR) sont autant de facteurs de risques liés au patient.
- **Pour ce qui est des facteurs liés au traitement, on retrouve l'intensité de l'exposition, le nombre de jours d'exposition (JE) et le traitement à la demande** présentant un risque plus important que la prophylaxie, notamment dans le cas de signaux de danger tels qu'un traumatisme ou une opération. Le jeune âge du patient lors du premier traitement représente également un risque plus élevé.

Des doutes subsistent quant à savoir si le **risque de développement d'inhibiteurs diffère grandement selon le type de traitement substitutif de facteur FVIII**. **L'existence de différences entre les produits de chaque catégorie de facteur VIII**, et donc de risques différentiels entre les différents produits, est plausible sur le plan biologique. La catégorie pdFVIII est constituée de produits avec ou sans facteur von Willebrand (FVW); ceux avec facteur FVW contiennent différents taux de FVW. Bien que cela relève encore du domaine théorique, les **résultats d'études expérimentales suggèrent** que le facteur FVW joue un rôle dans la protection des épitopes de facteur FVIII contre leur identification par les cellules présentatrices d'antigène, permettant ainsi de réduire l'immunogénicité. Le facteur **FVW n'est pas** présent dans le facteur rFVIII, mais la catégorie du facteur rFVIII présente une hétérogénéité significative, par exemple en raison des différents processus de fabrication utilisés et du large éventail de produits confectionnés par différents fabricants au cours des 20 dernières années. Ces différents processus de fabrication (y compris **l'utilisation de différentes lignées cellulaires pour concevoir des produits de facteur rFVIII**) peuvent, en théorie, donner lieu à une immunogénicité différentielle.

En mai 2016, une étude randomisée, contrôlée et ouverte visant à étudier l'incidence du développement d'inhibiteurs d'une catégorie à l'autre (produits de facteur pdFVIII contre produits de facteur rFVIII) a été publiée dans le *New England Journal of Medicine*¹. Cette étude, appelée «étude SIPPET» [«Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers (Étude des inhibiteurs chez les enfants en bas âge exposés aux produits dérivés du plasma)»] a été réalisée afin d'évaluer le risque relatif du développement d'inhibiteurs chez les patients recevant un traitement par facteur pdFVIII par rapport à celui des patients recevant un traitement par facteur rFVIII. L'étude a démontré que les patients recevant un traitement par facteur rFVIII présentaient, pour tous les inhibiteurs, une incidence 87 % supérieure à celle des patients traités par facteur pdFVIII (lesquels contiennent le facteur FVW) (risque relatif, 1,87; IC de 95 %; 1,17 - 2,96).

Le 6 juillet 2016, le Paul-Ehrlich-Institut (Allemagne) a engagé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE à partir de données de pharmacovigilance et a demandé au PRAC d'évaluer les conséquences potentielles des résultats de l'étude SIPPET sur les autorisations de mise sur le marché des produits de facteur FVIII concernés. Il lui a également demandé de formuler une recommandation sur la question de savoir si ces dernières doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou annulées et si des mesures de réduction du risque sont nécessaires. La saisine se concentre sur le risque de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités.

Suite à la récente publication de l'étude SIPPET, il a été demandé aux TMM d'évaluer les conséquences que pourraient avoir les résultats de cette étude ainsi que les autres données de sécurité pertinentes relatives au développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités pour les AMM de leur produit de facteur FVIII, y compris en envisageant l'adoption de mesures de réduction du risque.

Les auteurs principaux de l'étude SIPPET ont également été invités à répondre à une liste de questions relatives aux méthodes et aux conclusions de l'étude et à présenter leurs conclusions lors de la séance plénière du PRAC tenue en février 2017. Pour parvenir à ses conclusions, le PRAC a également tenu compte des informations soumises par les auteurs principaux de l'étude SIPPET pendant la procédure de saisine.

Discussion sur les données cliniques

Études observationnelles publiées

Les réponses des TMM renvoyaient à une série d'études observationnelles publiées (études CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO, etc.) qui visaient à évaluer les risques différentiels potentiels du développement d'inhibiteurs entre les catégories de facteur pdFVIII et de facteur rFVIII, ainsi que les risques différentiels potentiels du développement d'inhibiteurs entre les différents produits de la catégorie de facteur rFVIII.

Les résultats obtenus à l'issue de ces études divergent et les études ont souffert des limitations propres aux études observationnelles et, en particulier, de la possibilité d'un biais de sélection. Le risque de développement d'inhibiteurs est multifactoriel (outre tout risque putatif spécifique au produit concerné) et de telles études n'ont pas toujours été en mesure de collecter des informations sur les covariables pertinentes, ni d'ajuster leurs analyses en conséquence; les facteurs de confusion résiduels sèment donc inévitablement le doute. Par ailleurs, les processus de fabrication de produits individuels et les schémas thérapeutiques des différents centres ont connu

¹ F. Peyvandi et al. "A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A" *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2054-64)

des changements au fil du temps, ce qui explique que des comparaisons strictes de produits ne soient pas toujours possibles. Ces facteurs rendent difficiles le contrôle de ces études et l'interprétation de leurs résultats.

L'étude CANAL² n'a pas apporté de preuve de l'existence d'une différence entre catégories, y compris en ce qui concerne les produits de facteur pdFVIII contenant des quantités considérables de facteur von Willebrand; le risque relatif ajusté était de 0,7 (IC de 95 %; 0,4 - 1,1) pour les inhibiteurs «cliniquement pertinents», et de 0,8 (IC de 95 %; 0,4 - 1,3) pour les inhibiteurs à titre élevé (≥ 5 UB).

L'étude RODIN/Pednet³ n'a pas non plus apporté de preuve de l'existence d'une différence entre le risque de développement de tous inhibiteurs confondus du facteur pdFVIII et de tous inhibiteurs confondus du facteur rFVIII; le risque relatif ajusté était de 0,96 (IC de 95 %; 0,62 - 1,49) pour les inhibiteurs «cliniquement pertinents» et de 0,95 (IC de 95 %; 0,56 - 1,61) pour les inhibiteurs à titre élevé (≥ 5 UB/ml). Cependant, l'étude a démontré l'existence d'un risque accru de développement d'inhibiteurs (tous confondus et à titre élevé) pour le facteur rFVIII octocog alfa de deuxième génération (Kogenate FS/Helixate NexGen) comparé au facteur rFVIII octocog alfa de troisième génération (démonstré uniquement par des données relatives à Advate).

À l'instar des études RODIN/Pednet, l'étude UKHCDO a révélé un risque significativement accru de développement d'inhibiteurs (tous confondus et à titre élevé) pour Kogenate FS/Helixate NexGen (facteur rFVIII de deuxième génération) comparé à Advate (facteur rFVIII de troisième génération), bien que cela soit devenu non significatif après l'exclusion des patients du Royaume-Uni (également inclus dans l'étude RODIN/Pednet). Un risque accru a également été démontré pour Refacto AF (un autre facteur rFVIII de troisième génération) par rapport à Advate, mais uniquement pour le développement de tous inhibiteurs confondus). À l'instar de l'étude UKHCDO, une fois les patients français (également dans l'étude RODIN/Pednet) exclus, l'étude FranceCoag n'a pu démontrer l'existence d'un risque accru statistiquement significatif pour les produits de facteur rFVIII par rapport à Advate.

Avant la présente procédure de saisine, il a été constaté que le PRAC avait déjà pris en considération les implications des études RODIN/Pednet, UKHCDO et FranceCoag pour les autorisations de mise sur le marché de l'UE des produits de facteur FVIII. En 2013, le PRAC a estimé que les conclusions de l'étude RODIN/Pednet n'étaient pas suffisamment solides pour permettre d'affirmer que Kogenate FS/Helixate NexGen était associé à un risque accru de développement d'inhibiteurs de facteur VIII par rapport à d'autres produits. En 2016, le PRAC a examiné les conclusions de la méta-analyse des trois études (RODIN/Pednet, UKHCDO et FranceCoag) et a de nouveau conclu que les données disponibles ne permettaient pas de confirmer que Kogenate Bayer/Helixate NexGen était associé à un risque accru de développement d'inhibiteurs de facteur VIII chez les patients non préalablement traités par rapport à d'autres produits de facteur VIII recombinant.

Études commandées par les TAMM

Les TAMM ont fourni une analyse du développement d'inhibiteurs à faible titre et à titre élevé chez des patients non préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère (facteur FVIII < 1%) reposant sur tous les essais cliniques et études observationnelles menés sur leurs produits, ainsi qu'une discussion critique portant sur les limitations desdites études.

Les données étaient issues d'un large éventail d'études hétérogènes portant sur différents produits et réalisées à des moments différents. Nombre de ces études étaient de petite taille et n'étaient pas spécialement conçues pour évaluer le risque de développement d'inhibiteurs chez les patients

² <http://www.bloodjournal.org/content/109/11/4648.full.pdf>

³ Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9. - <http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf>

non préalablement traités atteints d'hémophilie A grave. La plupart des études n'étaient composées que d'un seul bras et n'offraient pas de données permettant d'effectuer une analyse comparative (que ce soit pour comparer les catégories de facteur pdFVIII et de facteur rFVIII ou pour comparer les produits au sein de la catégorie du facteur rFVIII). Cependant, les estimations globales des taux d'inhibiteurs réalisées dans le cadre de ces études pour des produits individuels corroboraient largement les conclusions d'études observationnelles de plus grande ampleur.

Dans le cadre des études les plus pertinentes et étendues portant sur les produits de facteur pdFVIII, les taux d'inhibiteurs observés (souvent sans mention de si ces derniers sont à faible titre ou à titre élevé) allaient de 3,5 à 33 %, avec une moyenne de 10 à 25 %. Cependant, dans de nombreux cas, peu d'informations étaient fournies sur les méthodes, les populations de patients et la nature des inhibiteurs afin d'évaluer les informations dans le contexte des données publiées plus récentes. Pour la plupart des produits de facteur rFVIII, des informations plus pertinentes et plus récentes, issues d'essais cliniques réalisés auprès de patients non préalablement traités, sont disponibles. Les taux d'inhibiteurs observés dans le cadre de ces études allaient de 15 à 38 % pour tous les inhibiteurs confondus et de 9 à 22,6 % pour les inhibiteurs à titre élevé, c'est-à-dire qu'ils étaient considérés comme «très fréquents».

Le PRAC a également examiné des résultats intermédiaires soumis par les TAMM. Ces résultats sont issus d'études en cours commandées par CSL (CRD019_5001) et Bayer (Leopold KIDS, 13400, partie B).

En outre, le PRAC a examiné des essais cliniques et la littérature scientifique relatifs à des inhibiteurs *de novo* chez les patients préalablement traités. L'analyse a démontré que la fréquence du développement d'inhibiteurs est bien inférieure chez les patients préalablement traités que chez les patients non préalablement traités. Les données disponibles ont démontré que, dans de nombreuses études, y compris celles issues du registre EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), le développement d'inhibiteurs pouvait être considéré comme «peu fréquent».

Étude SIPPET

L'étude SIPPET est un essai multicentrique, multinational, randomisé et ouvert visant à évaluer l'incidence des alloanticorps neutralisant chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale grave (concentration plasmatique de facteur FVIII < 1 %) et traités soit à l'aide de concentrations de facteur pdFVIII, soit à l'aide de concentrations de facteur rFVIII. Les patients éligibles (< 6 ans, de sexe masculin, atteints d'hémophilie A sévère, n'ayant pas reçu de traitement préalable par une concentration de facteur FVIII ou n'ayant reçu qu'un traitement a minima par des composants sanguins) ont été inclus à l'étude dans 42 centres. Le critère principal et le critère secondaire évalués pendant l'étude étaient l'incidence de tous les inhibiteurs confondus ($\geq 0,4$ UB/ml) et l'incidence des inhibiteurs à titre élevé (≥ 5 UB/ml), respectivement.

76 patients ont développé des inhibiteurs, dont 50 des inhibiteurs à titre élevé (≥ 5 UB).

29 patients sur 125 traités par facteur pdFVIII ont développé des inhibiteurs (dont 20 des inhibiteurs à titre élevé). De la même manière, 47 patients sur 126 traités par facteur rFVIII ont développé des inhibiteurs (dont 30 des inhibiteurs à titre élevé). L'incidence cumulée de tous les inhibiteurs confondus était de 26,8 % (IC de 95 %, 18,4-35,2) pour les facteurs pdFVIII et de

⁴ [Iorio A](#), [Barbara AM](#), [Makris M](#), [Fischer K](#), [Castaman G](#), [Catarino C](#), [Gilman E](#), [Kavakli K](#), [Lambert T](#), [Lassila R](#), [Lissitchkov T](#), [Mauser-Bunschoten E](#), [Mingot-Castellano ME0](#), [Ozdemir N1](#), [Pabinger I](#), [Parra R1](#), [Pasi J](#), [Peerlinck K](#), [Rauch A6](#), [Roussel-Robert V](#), [Serban M](#), [Tagliaferri A](#), [Windyga J](#), [Zanon E](#): Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15.

⁵ [Fischer K](#), [Lassila R](#), [Peyvandi F](#), [Calizzani G](#), [Gatt A](#), [Lambert T](#), [Windyga J](#), [Iorio A](#), [Gilman E](#), [Makris M](#): [EUHASS participants](#) Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

44,5 % (IC de 95 %, 34,7-54,3) pour les facteurs rFVIII; l'incidence cumulée des inhibiteurs à titre élevé était de 18,6 % (IC de 95 %, 11,2-26,0) et de 28,4 % (IC de 95 %, 19,6-37,2), respectivement. Dans les modèles de régression de Cox pour le critère d'évaluation principal de tous les inhibiteurs confondus, le facteur rFVIII a été associé à une incidence 87 % supérieure à celle du facteur pdFVIII (risque relatif, 1,87; IC de 95 %, 1,17-2,96). Cette association a été systématiquement observée au moyen d'une analyse multivariée. Pour les inhibiteurs à titre élevé, le risque relatif était de 1,69 (IC de 95 %, 0,96-2,98).

Réunion du groupe d'experts ad hoc

Le PRAC a examiné les opinions émises par les experts lors d'une réunion ad hoc. Le groupe d'experts a estimé que les données disponibles pertinentes avaient été prises en considération. D'après le groupe d'experts, des données supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer s'il existe des différences cliniquement pertinentes dans la fréquence du développement d'inhibiteurs entre différents produits de facteur VIII. De plus, le groupe d'experts a suggéré que de telles données devraient, en principe, être collectées séparément pour chaque produit individuel, étant donné que le degré d'immunogénicité sera difficile à extrapoler d'une catégorie de produits à une autre (par exemple, d'un facteur recombinant à un facteur d'origine plasmatisque).

Les experts ont également constaté que le degré d'immunogénicité de différents produits avait été décrit de manière globalement appropriée dans les modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit proposé par le PRAC, lequel met en lumière la pertinence clinique du développement d'inhibiteurs (en particulier des inhibiteurs à faible titre par rapport aux inhibiteurs à titre élevé), ainsi que le caractère «très fréquent» de ce développement chez les patients non préalablement traités et «peu fréquent» chez les patients préalablement traités. Les experts ont également suggéré des études qui permettraient de caractériser davantage les propriétés immunogènes des médicaments de facteur VIII (notamment des études mécanistiques et observationnelles).

Discussion

Le PRAC a estimé qu'en tant qu'essai prospectif et randomisé, l'étude SIPPET avait échappé à de nombreuses limitations propres à la conception des études observationnelles et des études basées sur des données issues de registres conduites jusqu'à présent dans le but d'évaluer le risque du développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités. Cependant, le PRAC a estimé que des doutes subsistaient en ce qui concerne les conclusions de l'étude SIPPET et que ces derniers empêcheraient d'affirmer qu'il existe un risque accru de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités par des produits de facteur rFVIII par rapport aux produits de facteur pdFVIII étudiés dans le cadre de cette étude clinique. Les réserves émises par le PRAC sont les suivantes:

- L'analyse SIPPET ne permet pas de tirer de conclusions spécifiques aux produits étant donné qu'elle ne s'applique qu'à un nombre restreint de produits de facteur FVIII. La conception et l'ampleur de l'étude ne permettent pas d'obtenir suffisamment de données spécifiques aux produits et, par conséquent, de tirer de conclusions sur le risque de développement d'inhibiteurs pour des produits individuels. En particulier, seuls 13 patients (10 % du bras FVIII) ont reçu un produit de facteur rFVIII de troisième génération. Cependant, malgré l'absence de preuves solides permettant de corroborer l'existence de risques différentiels au sein des produits de facteur rFVIII, cette possibilité ne peut être écartée puisqu'il s'agit d'une catégorie hétérogène de produits et que la composition et les formulations de ces derniers diffèrent. Par conséquent, un doute important subsiste quant à l'extrapolation des conclusions de l'étude SIPPET à l'ensemble de la catégorie de

facteur rFVIII, notamment pour les produits de facteur rFVIII les plus récemment autorisés, **lesquels n'ont pas été examinés dans le cadre de l'essai SIPPET.**

- **L'étude SIPPET présente des limitations méthodologiques et un doute subsiste notamment quant à son processus de randomisation (taille du bloc: 2), lequel a pu introduire un biais de sélection dans l'étude.**
- **Des écarts par rapport au protocole et au plan d'analyse statistique définitifs de l'étude ont également été observés. Parmi les préoccupations statistiques, on retrouve le fait qu'aucune analyse principale prédéfinie n'a été publiée et que l'étude a été interrompue prématurément à la suite de la publication de l'étude RODIN indiquant que Kogenate FS pourrait être associé à un risque accru de développement d'inhibiteurs. Bien que cela était inévitable, l'interruption prématurée d'une étude ouverte soulève la possibilité d'un biais introduit par l'investigateur et de l'augmentation de la probabilité de détecter un effet non présent.**
- **Les schémas thérapeutiques dans l'Union européenne sont différents de ceux de l'étude SIPPET. La pertinence pour la pratique clinique au sein de l'UE (et donc pour les produits faisant l'objet de la présente procédure) est donc remise en question. Il n'est pas certain que les conclusions de l'étude SIPPET puissent être extrapolées au risque de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités dans la pratique clinique actuelle au sein de l'UE étant donné que les modalités et l'intensité du traitement ont été désignées comme des facteurs de risque de développement d'inhibiteurs au cours d'études antérieures. Il est important de noter que les résumés des caractéristiques des produits de l'UE n'incluent pas la prophylaxie modifiée (telle que définie dans le cadre de l'étude SIPPET) comme une posologie autorisée, et l'impact du déséquilibre apparent dans d'autres combinaisons non spécifiées de modalités de traitement sur les conclusions de l'étude SIPPET n'est pas clair. Par conséquent, il n'est pas encore certain que le même risque différentiel de développement d'inhibiteurs observé dans le cadre de l'étude SIPPET serait visible dans des populations de patients recevant des soins de routine dans des pays où les modalités de traitement diffèrent de celles de l'étude (par exemple, en matière de prophylaxie principale). Les clarifications apportées par les auteurs de l'étude SIPPET ne balaient pas pleinement cette incertitude.**

Après examen des résultats de l'étude SIPPET susmentionnés, de la littérature publiée, de toutes les informations soumises par les TAMM et de l'opinion émise par les experts à l'occasion de la réunion du groupe *ad hoc*, le PRAC a conclu ce qui suit:

- le développement d'inhibiteurs est un risque identifié des produits de facteur pdFVIII et de facteur rFVIII; bien que les études cliniques réalisées pour certains produits individuels **aient identifié un nombre restreint de cas de développement d'inhibiteurs, ces dernières** sont principalement des études de petite taille qui sont soumises à des restrictions **méthodologiques ou des études qui n'ont pas été conçues** de manière appropriée pour permettre une évaluation du risque;
- les produits de facteur FVIII sont hétérogènes et la plausibilité de l'existence de différents **taux de développement d'inhibiteurs d'un produit individuel à un autre ne peut être** écartée;
- des études individuelles ont identifié un large éventail de taux de développement **d'inhibiteurs d'un produit à l'autre, mais la comparabilité directe des résultats de ces études** est discutable étant donnée la diversité des méthodes et des populations de patient utilisées à différents moments;
- l'étude SIPPET **n'a pas été conçue pour évaluer le risque de développement d'inhibiteurs de** produits individuels et ne s'étendait qu'à un nombre restreint de produits de facteur FVIII;

étant donnée l'hétérogénéité d'un produit à l'autre, un doute majeur subsiste quant à la possibilité d'extrapoler aux produits individuels les conclusions des études n'ayant évalué qu'une seule catégorie d'effets, notamment en ce qui concerne les produits (y compris les produits autorisés plus récemment) qui n'ont pas été examinés dans le cadre de ces études.

- Enfin, le PRAC a constaté que la plupart des études réalisées jusqu'à présent et visant à évaluer le risque différentiel de développement d'inhibiteurs entre les différentes catégories de produits de facteur FVIII présentaient de nombreuses limitations méthodologiques potentielles et, à partir des données disponibles, a estimé qu'aucune preuve claire et manifeste ne venait étayer l'existence de différences dans le risque relatif aux différentes catégories de produits de facteur FVIII. Plus spécifiquement, les conclusions de l'étude SIPPET, ainsi que celles issues des essais cliniques individuels et des études observationnelles comprises dans les réponses du TAMM, ne suffisaient pas à affirmer qu'il existe des différences statistiquement significatives et cliniquement pertinentes s'agissant du risque de développement d'inhibiteurs entre la catégorie des produits de facteur rFVIII et celle des produits de facteur pdFVIII.

Eu égard à ce qui précède, le PRAC a recommandé que les modifications suivantes soient apportées aux rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du résumé des caractéristiques du produit, ainsi qu'aux rubriques 2 et 4 de la notice des produits de facteur FVIII indiqués dans le traitement et la prophylaxie des saignements chez des patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII):

- Une mise en garde concernant l'importance clinique du suivi des patients pour surveiller le développement potentiel d'inhibiteurs du facteur FVIII (notamment, une mise en garde sur les conséquences cliniques d'inhibiteurs à titre faible par rapport aux inhibiteurs à titre élevé) doit être ajoutée à la rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit.
- En ce qui concerne les rubriques 4.8 et 5.1 du résumé des caractéristiques du produit, le PRAC a constaté que plusieurs produits de facteur FVIII renvoient actuellement à des **résultats d'études qui ne permettent pas de tirer de conclusions définitives sur le risque de développement d'inhibiteurs** présenté par des produits individuels. Étant donné que les données disponibles suggèrent que tous les produits de facteur FVIII humain présentent un risque de développement d'inhibiteurs, ces déclarations doivent être supprimées. Les données disponibles soutiennent le postulat selon lequel le développement d'inhibiteurs est «très fréquent» pour les patients non préalablement traités et «peu fréquent» pour les patients préalablement traités. Par conséquent, le PRAC recommande que les résumés des caractéristiques des produits soient alignés sur ces fréquences, à moins que des données **spécifiques au produit concerné ne justifient d'ignorer cette recommandation**. Concernant les produits pour lesquels la rubrique 4.2 comprend la déclaration suivante relative aux patients non préalablement traités: «*<<Patients non préalablement traités. La sécurité et l'efficacité de [nom de fantaisie] chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. >>*», la mention de fréquence susmentionnée pour les patients non préalablement traités ne devrait pas être ajoutée. En ce qui concerne la rubrique 5.1, tout renvoi à des études portant sur le développement **d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités et chez les patients préalablement traités** devrait être supprimé à moins que les études en question aient été réalisées **conformément à un plan d'investigation pédiatrique ou qu'elles fournissent des preuves solides du fait que le développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités est inférieur à «très fréquent» ou que ce même développement n'est pas «peu fréquent»** chez les patients préalablement traités (voir les annexes du rapport d'évaluation du PRAC).

Suite à l'évaluation de l'ensemble des réponses soumises par le TAMM de susoctocog alfa (Obizur), le PRAC estime que l'issue de la présente procédure de saisine réalisée en application de l'article 31 ne s'applique pas au produit susmentionné étant données son indication (hémophilie A acquise due à des anticorps inhibiteurs du facteur FVIII endogène) et la population ciblée différente.

Rapport bénéfice/risque

À partir des informations découlant de l'étude SIPPET, des données issues des essais cliniques et des études observationnelles individuelles incluses dans les réponses des TAMM, et de l'opinion émise par les experts lors de la réunion du groupe *ad hoc*, le PRAC a conclu que les données actuelles ne fournissent effectivement pas de preuves claires et manifestes de l'existence de différences statistiquement et cliniquement significatives entre le risque de développement d'inhibiteurs des produits de facteur rFVIII et des produits de facteur pdFVIII. Aucune conclusion ne peut être tirée quant au rôle que joue le facteur FVW dans la protection contre le développement d'inhibiteurs.

Étant donné qu'il s'agit de produits hétérogènes, cela n'empêche pas que des produits individuels soient associés à un risque accru de développement d'inhibiteurs dans le cadre d'études réalisées actuellement ou à l'avenir auprès de patients non préalablement traités.

Des études individuelles ont identifié un large éventail de fréquences de développement d'inhibiteurs d'un produit à l'autre chez les patients non préalablement traités et l'étude SIPPET n'a pas été conçue pour établir une différence entre les produits individuels de chaque catégorie. Étant données les différentes méthodes utilisées, les populations de patients étudiées au fil du temps et les conclusions qui divergent d'une étude à l'autre, le PRAC a conclu que l'ensemble des données disponibles ne corroborent pas une conclusion selon laquelle les médicaments de facteur VIII recombinant, en tant que catégorie, présentent un risque accru de développement d'inhibiteurs par rapport à la catégorie de produit d'origine plasmatisque.

Par ailleurs, le PRAC a constaté que plusieurs produits de facteur FVIII renvoient actuellement dans leurs informations sur le produit à des données issues d'études qui ne permettent pas de titrer de conclusions définitives sur le risque de développement d'inhibiteurs pour les produits individuels. Comme les données disponibles indiquent que tous les produits de facteur FVIII humain présentent un risque de développement d'inhibiteurs, « très fréquent » pour les patients non préalablement traités et « peu fréquent » pour les patients préalablement traités, le PRAC recommande que les résumés des caractéristiques des produits soient alignés sur les fréquences susmentionnées, à moins que des données spécifiques au produit concerné ne justifient d'ignorer cette recommandation.

Eu égard à ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits de facteur VIII indiqués dans le traitement et la prophylaxie des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) reste favorable, sous réserve de l'application des modifications convenues des informations sur le produit (rubrique 4.4, 4.8 et 5.1 du résumé des caractéristiques du produit).

Procédure de réexamen

Suite à l'adoption de la recommandation du PRAC au cours de la réunion du PRAC de mai 2017, le TAMM LFB Biomedicaments a exprimé son désaccord avec la recommandation initiale du PRAC.

Compte tenu des motifs détaillés fournis par le TAMM, le PRAC a évalué les données disponibles une nouvelle fois dans le cadre du réexamen.

Discussion du PRAC sur les motifs de réexamen

l'étude SIPPET n'a pas été conçue pour évaluer le risque de développement d'inhibiteurs de produits individuels et ne s'étendait qu'à un nombre restreint de produits de facteur FVIII; étant donnée l'hétérogénéité d'un produit à l'autre, un doute majeur subsiste quant à la possibilité d'extrapoler aux produits individuels les conclusions des études n'ayant évalué qu'une seule catégorie d'effets, notamment en ce qui concerne les produits (y compris les produits autorisés plus récemment) qui n'ont pas été examinés dans le cadre de ces études. Les conclusions de l'étude SIPPET, ainsi que celles des études cliniques et des études observationnelles individuelles, ne suffisent pas à affirmer qu'il existe des différences statistiquement significatives et cliniquement pertinentes s'agissant du risque de développement d'inhibiteurs entre la catégorie des produits de facteur rFVIII et celle des produits de facteur pdFVIII.

Globalement, le PRAC maintient ses conclusions selon lesquelles les informations normalisées sur la fréquence relative aux produits de facteur FVIII chez les patients non préalablement traités et chez les patients préalablement traités devraient être reprises à la rubrique 4.8 du résumé des caractéristiques du produit, à moins qu'une autre plage de fréquence pour un médicament spécifique ne soit démontrée par des études cliniques solides dont les résultats devront être résumés dans la rubrique 5.1.

Consultation d'experts

Le PRAC a consulté la réunion d'un groupe d'experts ad hoc sur certains des aspects qui faisaient partie des motifs détaillés soumis par LFB Biomedicaments.

Globalement, le groupe d'experts a soutenu les conclusions initiales du PRAC et a estimé que les informations sur le produit proposées fournissent un niveau adéquat d'information permettant d'informer correctement les médecins et les patients du risque de développement d'inhibiteurs. Aucune communication supplémentaire portant sur les facteurs de risque de développement d'inhibiteurs autres que les informations sur le produit ni aucune mesure supplémentaire de minimisation du risque n'ont été recommandées.

Le groupe a également estimé que des données spécifiques sur la fréquence du développement d'inhibiteurs pour chaque produit ne devraient pas être incluses dans le résumé des caractéristiques du produit étant donné que les études disponibles n'ont pas la puissance nécessaire pour permettre de tirer des conclusions précises sur la fréquence absolue pour chaque produit ou sur la fréquence relative du développement d'inhibiteurs d'un produit à l'autre.

Les experts ont insisté sur le fait que la coopération entre les chercheurs, les fabricants et les organismes réglementaires devrait être encouragée afin de collecter des données harmonisées au moyen de registres.

Conclusions du PRAC

Pour conclure, à la suite de l'évaluation initiale et de la procédure de réexamen, le PRAC maintient ses conclusions selon lesquelles le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant le facteur VIII de coagulation humain recombinant ou d'origine plasmatisée reste favorable, sous réserve de la modification des informations sur le produit (rubrique 4.4, 4.8 et 5.1 du résumé des caractéristiques du produit).

Le PRAC a adopté une recommandation le 1^{er} septembre 2017, qui a donc été considérée par le CHMP, en accord avec l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Considérant que:

- Le PRAC a examiné la procédure relevant de **l'article 31** de la directive 2001/83/CE à partir de données de pharmacovigilance relatives aux médicaments de facteur VIII de coagulation recombinant ou d'origine plasmatisque (voir les annexe I et A).
- **Le PRAC a examiné l'ensemble des données soumises relatives au risque de développement d'inhibiteurs pour les catégories de produits de facteur FVIII d'origine plasmatisque et de facteur FVIII recombinant, chez les patients non préalablement traités (PUP).** Ces données comprenaient la littérature publiée (étude SIPPET⁶), **des données issues d'essais cliniques individuels et de plusieurs études observationnelles soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché, y compris des données issues d'études multicentriques de grande ampleur réalisées par cohortes, des données soumises par les autorités nationales compétentes des États membres de l'UE ainsi que des réponses apportées par les auteurs de l'étude SIPPET.** Le PRAC a également examiné des motifs soumis par LFB Biomedicaments servant de fondement à leur demande de réexamen de la **recommandation du PRAC et les opinions émises lors de deux réunions d'experts tenues le 22 février et le 3 août 2017.**
- **Le PRAC a constaté que l'étude SIPPET n'a pas été conçue pour évaluer le risque de développement d'inhibiteurs de produits individuels et ne s'étendait qu'à un nombre total restreint de produits de facteur FVIII. Étant donnée l'hétérogénéité d'un produit à l'autre, un doute majeur subsiste quant à la possibilité d'extrapoler aux produits individuels les conclusions des études n'ayant évalué qu'une seule catégorie d'effets, notamment en ce qui concerne les produits qui n'ont pas été examinés dans le cadre de ces études.**
- **Le PRAC a également estimé que les études réalisées jusqu'à ce jour sont soumises à de nombreuses limitations méthodologiques et que, dans l'ensemble, les données disponibles ne sont pas suffisamment claires et manifestes pour permettre d'affirmer l'existence de différences dans les risques relatifs d'une catégorie de produit de facteur FVIII à l'autre. Plus spécifiquement, les conclusions de l'étude SIPPET, ainsi que celles des études cliniques et des études observationnelles individuelles reprises dans les réponses des TMM, ne suffisent pas à affirmer qu'il existe des différences statistiquement significatives et cliniquement pertinentes s'agissant du risque de développement d'inhibiteurs entre la catégorie des produits de facteur rFVIII et celle des produits de facteur pdFVIII. Étant donné qu'il s'agit de produits hétérogènes, cela n'empêche pas que des produits individuels soient associés à un risque accru de développement d'inhibiteurs dans le cadre d'études réalisées actuellement ou à l'avenir auprès de patients non préalablement traités.**
- **Le PRAC a constaté que l'efficacité et la sécurité des produits de facteur VIII indiqués dans le traitement et la prophylaxie des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A ont été établies. À partir des données disponibles, le PRAC a estimé qu'il était nécessaire de modifier le résumé des caractéristiques du produit pour les produits de facteur FVIII: une mise en garde sur l'importance clinique du suivi des patients afin de surveiller le développement éventuel d'inhibiteurs du facteur FVIII devrait être ajoutée à la rubrique 4.4. En ce qui concerne les rubriques 4.8 et 5.1, le PRAC a constaté que plusieurs produits de facteur FVIII renvoient actuellement à des résultats d'études qui ne permettent pas de tirer de conclusions définitives sur le risque de développement d'inhibiteurs présenté par des produits individuels. Les résultats d'études cliniques qui ne sont pas suffisamment solides (c'est-à-dire, qui souffrent de limitations méthodologiques) ne devraient pas être repris dans les informations sur le produit des produits de facteur FVIII. Le PRAC a recommandé que les informations sur le produit soient modifiées en conséquence. Par ailleurs, comme les données disponibles suggèrent que tous les produits de facteur FVIII**

⁶ Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. The New England journal of medicine 2016 May 26;374(21):2054-64

humain présentent un risque de développement d'inhibiteurs, « très fréquent » pour les patients non préalablement traités et « peu fréquent » pour les patients préalablement traités, le PRAC a recommandé que les informations sur le produit relatives à ces produits soient alignées sur les fréquences susmentionnées, à moins que des données spécifiques au produit concerné ne justifient d'ignorer cette recommandation.

Par conséquent, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments de facteur VIII **de coagulation humain recombinant ou d'origine plasmatique demeure favorable** et a recommandé des modifications de la formulation des autorisations de mise sur le marché.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.