

Annexe II

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 plasmatisque (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 des changements au fil du temps, ce

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

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 non préalablement traités atteints d'hémophilie A grave. La plupart des études n'étaient composées que

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>

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 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-

⁴ [Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov I, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME, Ozdemir N1, Pabinger I, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Roussel-Robert V, Serban M, Tagliaferri A, Windyga J, Zanoni 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 E, 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.

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 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.

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 plasmatique.

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 plasmatique 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 TAMM, 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

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

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 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.