

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Helixate® NexGen 250 UI poudre et solvant pour solution injectable.
Helixate® NexGen 500 UI poudre et solvant pour solution injectable.
Helixate® NexGen 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable.
Helixate® NexGen 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable.
Helixate® NexGen 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 250/500/1000/2000/3000 UI de facteur VIII de coagulation humain (DCI : octocog alfa).

Le facteur VIII de coagulation humain est produit par la technique de l'ADN recombinant (ADNr) sur cellules de rein de hamster nouveau-né contenant le gène du facteur VIII humain.

- Un mL de Helixate® NexGen 250 UI contient approximativement 100 UI (250 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution.
- Un mL de Helixate® NexGen 500 UI contient approximativement 200 UI (500 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution.
- Un mL de Helixate® NexGen 1000 UI contient approximativement 400 UI (1000 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution.
- Un mL de Helixate® NexGen 2000 UI contient approximativement 400 UI (2000 UI / 5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution.
- Un mL de Helixate® NexGen 3000 UI contient approximativement 600 UI (3000 UI / 5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution.

L'activité (UI) est déterminée par la méthode en un temps par rapport à la référence FDA Mega, qui a été calibrée par rapport à la référence OMS en Unités Internationales (UI).

L'activité spécifique de Helixate® NexGen est d'environ 4000 UI/mg de protéines.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre : poudre sèche ou agglomérat, blanche à légèrement jaune.

Solvant : eau pour préparations injectables, solution claire et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

Ce médicament est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous âges.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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 les formules suivantes :

- I. Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% de la normale) x 0,5

- II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) = $\frac{2 \times \text{nb d'UI administrées}}{\text{poids corporel (kg)}}$

Les doses, la fréquence des injections et la durée du traitement substitutif doivent être adaptées en fonction des besoins du patient (poids, sévérité des troubles de l'hémostase, site et importance de l'hémorragie, présence éventuelle d'inhibiteurs et taux de facteur VIII souhaité).

Le tableau suivant donne à titre indicatif des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII à obtenir. Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

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) et durée du traitement (jours).
Hémorragie		
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 sédation 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.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital (telles que hémorragie intracrânienne, hémorragie du pharynx, hémorragie abdominale sévère)	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
Chirurgie		
<i>Mineure</i> dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 à 100 (pré et post opératoire)	<p>a) En bolus Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à 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).</p> <p>b) En perfusion continue Augmenter l'activité du facteur VIII avant chirurgie par un bolus initial immédiatement suivi d'une perfusion continue (en UI/kg/h) en fonction de la clairance du patient et des taux de facteur VIII à atteindre pendant au moins 7 jours.</p>

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque cas individuel en fonction de l'efficacité clinique constatée. Dans certaines circonstances, des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, surtout lors de la première administration.

Au cours du traitement, une mesure appropriée des taux de facteur VIII est recommandée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence à laquelle répéter les perfusions. Dans le cas particulier d'intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement substitutif par l'intermédiaire d'une analyse de la coagulation (activité plasmatique de facteur VIII) est indispensable.

Chaque patient peut présenter une réponse variable au facteur VIII avec des demi-vies et des taux de récupération différents.

Perfusion continue

Pour le calcul de la vitesse de perfusion initiale, la clairance peut être calculée en traçant une courbe de décroissance avant chirurgie ou en se basant sur une valeur moyenne de la population (3,0-3,5 mL/h/kg) puis en effectuant un ajustement en conséquence.

La vitesse de perfusion (en UI/kg/h) = Clairance (en mL/h/kg) x taux de facteur VIII à atteindre (en UI/mL).

La stabilité de la perfusion continue, clinique et *in vitro* a été démontrée à l'aide de pompes ambulatoires munies d'un réservoir en PVC. Helixate NexGen contient un faible taux de polysorbate-80, excipient connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) à partir des matériaux en chlorure de polyvinyle (PVC). Cet élément devra être pris en compte lors d'une administration en perfusion continue.

Prophylaxie

Pour le traitement prophylactique à long-terme des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, la posologie usuelle est de 20 à 40 UI d'Helixate NexGen par kg de poids corporel, administrée tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Helixate NexGen ont été établies chez les enfants de tout âge. Les données ont été obtenues à partir d'études cliniques réalisées chez 61 enfants âgés de moins de 6 ans et d'études non-interventionnelles chez des enfants de tout âge.

Cas des patients avec inhibiteurs

Les patients doivent être suivis à la recherche du développement d'inhibiteur du facteur VIII.

Si le taux d'activité facteur VIII plasmatique n'est pas atteint, ou si les hémorragies ne sont pas contrôlées par des doses appropriées, la présence d'un inhibiteur du facteur VIII doit être recherchée à l'aide des tests biologiques.

Si un inhibiteur est présent à un titre inférieur à 10 Unités Bethesda (UB) par mL, l'administration d'une dose supplémentaire de facteur VIII recombinant peut neutraliser l'inhibiteur et permettre de continuer à obtenir une réponse clinique au traitement par Helixate NexGen.

Toutefois, en présence d'un inhibiteur les doses nécessaires sont variables et doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient et du dosage de l'activité plasmatique du facteur VIII.

Chez les patients dont le titre de l'inhibiteur est supérieur à 10 UB ou ayant une forte réponse anamnestique, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombique activé ou d'un facteur VII activé recombinant (rFVIIa) doit être envisagé. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter les patients atteints d'hémophilie A.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

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

Perfusion continue

Helixate NexGen peut être administré en perfusion continue. La vitesse de perfusion devra être calculée en fonction de la clairance et du taux de facteur VIII à atteindre.

Exemple : pour un patient de 75 kg dont la clairance est de 3 mL/h/kg, la vitesse de perfusion initiale serait de 3 UI/h/kg pour obtenir un taux de FVIII de 100%. Pour calculer en mL/heure, il convient de multiplier la vitesse de perfusion en UI/h/kg, par le rapport [kg de poids corporel/concentration de la solution (UI/mL)].

Tableau 2 : exemples de calcul de la vitesse de perfusion pour une perfusion continue après une injection initiale en bolus

	Taux de Facteur VIII plasmatique à atteindre	Vitesse de perfusion UI/h/kg	Vitesse de perfusion pour un patient de 75 kg en mL/h
Clairance: 3 mL/h/kg			Concentrations de la solution de rFVIII 100 UI /mL 200 UI /mL 400 UI /mL
	100 % (1 UI/mL)	3,0	2,25 1,125 0,56
	60% (0,6 UI /mL)	1,8	1,35 0,68 0,34
	40% (0,4 UI /mL)	1,2	0,9 0,45 0,225

Des vitesses de perfusion plus élevées peuvent s'avérer nécessaires dans les cas où la clairance est accélérée lors d'hémorragies importantes ou de lésions tissulaires étendues lors d'interventions chirurgicales.

Après une première perfusion continue de 24 heures, la clairance devra être recalculée tous les jours en utilisant l'équation de l'état d'équilibre en fonction du niveau de facteur VIII mesuré et de la vitesse de perfusion à l'aide de l'équation suivante :

Clairance = vitesse de perfusion/taux réel de FVIII.

En cas de perfusion continue, les poches de perfusion doivent être changées toutes les 24 heures.

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 Helixate NexGen. Ce médicament contient des traces de protéines de souris et de hamster, ainsi que de protéines humaines autres que le facteur VIII (voir rubrique 5.1).

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 précoce 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 relatif à 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 VII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse 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.

Perfusion continue

Dans une étude clinique portant sur l'utilisation de perfusion continue en chirurgie, l'héparine a été utilisée pour prévenir la survenue de thrombophlébite au site de perfusion comme lors de toute perfusion intraveineuse à long terme.

Présence de sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, exposer les patients au moins au même risque d'occlusion vasculaire ou d'infarctus du myocarde que les patients non hémophiles. Les patients doivent donc bénéficier d'un bilan et d'un suivi des facteurs de risques cardiovasculaires.

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.

Traçabilité

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration de Helixate NexGen 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.

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

Aucune interaction d'Helixate NexGen avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Helixate NexGen n'a pas fait l'objet d'études de reproduction chez l'animal.

Grossesse et allaitement

En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Helixate NexGen chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement. Par conséquent, Helixate NexGen ne doit être utilisé au cours de la grossesse ou de l'allaitement que si l'indication est incontestable.

Fécondité

Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité.

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

Helixate NexGen n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions d'hyper sensibilité 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 réaction urticarienne, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées avec des facteurs VIII recombinants et celles-ci peuvent dans certains cas évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc). Les réactions cutanées en particulier peuvent survenir de façon assez commune bien que l'évolution vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc) soit considérée comme rare.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec Helixate NexGen. 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 : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : fréquence des effets indésirables

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare / fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII (PUP)*		Inhibition du facteur VIII (PPT)*		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection		Réaction fébrile liée à l'injection (prurit)	
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité cutanée (prurit, urticaire et rash)		Réactions d'hypersensibilité systémique (dont réaction anaphylactique, nausées, pression artérielle anormale et étourdissements)	
Affections du système nerveux					Dysgueusie

* 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, PUP = patients non traités précédemment (previousy-untreated patients)

Population pédiatrique

Outre la formation d'inhibiteurs, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont attendus pour être les mêmes chez les enfants que dans tous les groupes de population.

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

5. PROPRIETES 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 un déficit du taux en 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 accident ou d'un traumatisme chirurgical.

Grâce à la thérapie substitutive, les taux en FVIII plasmatique sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du facteur déficitaire et de la tendance hémorragique.

Effets pharmacodynamiques

Le temps de céphaline activée (TCA) est un moyen classique de mesure de l'activité biologique du facteur VIII *in vitro*. Il est allongé chez tous les hémophiles. Le niveau et le temps de normalisation du TCA observés après administration d'Helixate NexGen sont comparables aux valeurs obtenues avec le facteur VIII d'origine plasmatique.

Perfusion continue

Une étude clinique menée chez des patients adultes atteints d'hémophilie A ayant subi une intervention chirurgicale lourde a montré qu'Helixate NexGen peut être utilisé en perfusion continue en chirurgie (en pré-, per- et postopératoire). Dans cette étude, l'heparine a été utilisée pour prévenir la survenue de thrombophlébites au site de perfusion comme lors de toute perfusion intraveineuse à long terme.

Hypersensibilité

Au cours des études, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatif d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. Toutefois, la possibilité de réactions allergiques aux constituants, tels que les traces de protéines de souris et de hamster dans la préparation, existe chez certains patients prédisposés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Induction de tolérance immunitaire (ITI)

Des données concernant l'induction de tolérance immunitaire ont été recueillies chez des patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs anti-facteur VIII. Une revue rétrospective a été effectuée chez 40 patients et 39 patients ont été inclus dans une étude clinique prospective menée à l'initiative de l'investigateur. Les données montrent que Helixate NexGen a été utilisé pour induire une tolérance immunitaire. Chez les patients pour lesquels la tolérance immunitaire a été obtenue, la reprise du traitement prophylactique en traitement de fond a permis de prévenir ou de contrôler les saignements.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'analyse de la récupération *in vivo* chez les patients préalablement traités a montré pour Helixate NexGen une augmentation moyenne du taux de facteur VIII plasmatique de 2 % par UI/kg de poids corporel. Ce résultat est similaire aux valeurs rapportées pour le facteur VIII humain plasmatique.

Distribution et élimination

Après administration d'Helixate NexGen, la décroissance du pic d'activité en facteur VIII est de type exponentiel biphasique, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 15 heures. Cette dernière est

similaire à celle du facteur VIII plasmatique dont la demi-vie terminale moyenne est d'environ 13 heures. Les autres paramètres pharmacocinétiques d'Helixate NexGen par bolus sont : le temps de résidence moyen [MRT (0-48)] d'environ 22 heures et clairance d'environ 160 mL/h. La clairance moyenne en conditions basales chez 14 patients adultes subissant des interventions chirurgicales lourdes avec perfusion continue est de 188 mL/h ce qui correspond à 3,0 mL/h/kg (fourchette 1,6-4,6 mL/h/kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Même à des doses plusieurs fois supérieures à la dose clinique recommandée (déterminée en fonction du poids), Helixate NexGen n'a provoqué aucun effet toxique aigu ou subaigu chez l'animal de laboratoire (souris, rat, lapin et chien).

En raison de la réponse immunitaire que suscitent les protéines hétérologues chez toutes les espèces animales de mammifères, des études spécifiques basées sur des administrations répétées (études de reproduction, toxicité chronique, pouvoir carcinogène) n'ont pas été réalisées avec l'octocog alfa.

Aucune étude du potentiel mutagène d'Helixate NexGen n'a été effectuée car aucun potentiel mutagène n'avait été décelé *in vitro* ou *in vivo* avec le produit prédecesseur d'Helixate NexGen.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Glycine
Chlorure de sodium
Chlorure de calcium
Histidine
Polysorbate 80
Saccharose

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Seuls les nécessaires d'administration fournis peuvent être utilisés car des échecs au traitement ont été observés suite à l'adsorption du facteur VIII de coagulation humain recombinant sur la surface interne de certains systèmes de perfusion.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

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.

Toutefois, au cours d'études *in vitro*, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 30°C dans des poches en PVC pour perfusion continue. Après

reconstitution, et au cours d'études *in vitro*, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures.

Ne pas mettre au réfrigérateur 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 température ambiante (jusqu'à 25°C), et ceci pour une durée limitée à 12 mois. Dans ce cas, le produit périme 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'Helixate NexGen contient :

- un flacon de poudre (flacon de 10 mL en verre clair de type 1 avec bouchon caoutchouc halogenobutyl gris sans latex et scellage aluminium)
- un flacon de solvant (flacon de 6 mL en verre clair de type 1 avec bouchon caoutchouc chlorobutyl sans latex et scellage aluminium)
- une boîte supplémentaire comprenant :
 - 1 dispositif de transfert 20/20 avec filtre [Mix2vial]
 - 1 nécessaire de ponction veineuse
 - 1 seringue à usage unique 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'Helixate NexGen.

Le médicament reconstitué est une solution claire et incolore.

La poudre d'Helixate NexGen doit uniquement être reconstituée avec le solvant fourni (2,5 mL (pour les dosages de 250 UI, 500 UI et 1000 UI) ou 5 mL (pour les dosages de 2000 UI et 3000 UI) d'eau pour préparations injectables) en utilisant le dispositif de transfert stérile avec filtre Mix2vial. 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, vous ne devez pas l'utiliser.

Mélanger doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Après reconstitution la solution est claire. Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. Ne pas utiliser Helixate NexGen si vous observez des particules visibles ou un trouble.

Après reconstitution, la solution est aspirée au travers du dispositif de transfert avec filtre Mix2vial dans la seringue stérile à usage unique (tous les deux fournis). Helixate NexGen doit être reconstitué et administré à l'aide des composants fournis dans chaque boîte.

Le produit reconstitué doit être filtré avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. La filtration doit être réalisée à l'aide de l'adaptateur Mix2vial.

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. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/144/001 - Helixate NexGen 250 UI
EU/1/00/144/002 - Helixate NexGen 500 UI
EU/1/00/144/003 - Helixate NexGen 1000 UI
EU/1/00/144/004 - Helixate NexGen 2000 UI
EU/1/00/144/005 - Helixate NexGen 3000 UI

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

Date de première autorisation : 04 août 2000
Date du dernier renouvellement : 06 août 2010

10. DATE DE MISE A 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 (des) fabricant(s) de la substance active d'origine biologique

Bayer Corporation (license holder)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italie

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 MARCHE

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments

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

• **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.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

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

NATURE /TYPE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

Facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Helixate NexGen 250 UI contient (250 UI / 2,5 mL) = 100 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

Helixate NexGen 500 UI contient (500 UI / 2,5 mL) = 200 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

Helixate NexGen 1000 UI contient (1000 UI / 2,5 mL) = 400 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

Helixate NexGen 2000 UI contient (2000 UI / 5 mL) = 400 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

Helixate NexGen 3000 UI contient (3000 UI / 5 mL) = 600 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycine, chlorure de sodium, chlorure de calcium, histidine, polysorbate 80, saccharose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution injectable.

1 flacon de 2,5 mL d'eau pour préparations injectables.

1 flacon de 5 mL d'eau pour préparations injectables.

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 à température ambiante) :

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 (entre 2°C et 8°C). 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. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/144/001 - Helixate NexGen 250 UI
EU/1/00/144/002 - Helixate NexGen 500 UI
EU/1/00/144/003 - Helixate NexGen 1000 UI
EU/1/00/144/004 - Helixate NexGen 2000 UI
EU/1/00/144/005 - Helixate NexGen 3000 UI

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Helixate NexGen 250

Helixate NexGen 500

Helixate NexGen 1000

Helixate NexGen 2000

Helixate NexGen 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

Helixate NexGen 250 UI poudre pour solution injectable
Helixate NexGen 500 UI poudre pour solution injectable
Helixate NexGen 1000 UI poudre pour solution injectable
Helixate NexGen 2000 UI poudre pour solution injectable
Helixate NexGen 3000 UI poudre pour solution injectable

Facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa)

Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POUDRE, VOLUME OU UNITE

250 UI d'octocog alfa (100 UI/mL après reconstitution).
500 UI d'octocog alfa (200 UI/mL après reconstitution).
1000 UI d'octocog alfa (400 UI/mL après reconstitution).
2000 UI d'octocog alfa (400 UI/mL après reconstitution).
3000 UI d'octocog alfa (600 UI/mL après reconstitution).

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON AVEC 2,5 mL ou 5 mL D'EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES

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

Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour reconstituer Helixate NexGen, lire la notice. Utiliser la totalité du contenu.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,5 mL [pour reconstitution des dosages 250/500/1000 UI]
5 mL [pour reconstitution des dosages 2000/3000 UI]

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Helixate® NexGen 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

Helixate® NexGen 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Helixate® NexGen 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Helixate® NexGen 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Helixate® NexGen 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa)

Veuillez 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'Helixate® NexGen et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Helixate® NexGen
3. Comment utiliser Helixate® NexGen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Helixate® NexGen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Helixate® NexGen et dans quel cas est-il utilisé ?

Helixate® NexGen contient comme substance active le Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa).

Helixate® NexGen est utilisé pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous âges présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

Le flacon contient une poudre sèche ou un agglomérat, blanc à légèrement jaune, ainsi que de l'eau pour préparations injectables destinée à reconstituer le contenu du flacon.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Helixate® NexGen ?

N'utilisez jamais Helixate® NexGen

- 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.

En cas de doute, n'hésitez pas à demander l'avis de votre médecin.

Avertissements et précautions

Faites attention avec Helixate® NexGen et adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si :

- vous ressentez une oppression dans la poitrine, des sensations vertigineuses, des nausées ou malaises, des étourdissements en position debout, il peut s'agir d'une réaction allergique rare,

soudaine et sévère (également appelée choc anaphylactique) à ce médicament. Si ces effets apparaissent, **arrêtez immédiatement l'administration du produit** et consultez votre médecin.

- votre saignement n'est pas contrôlé avec votre dose habituelle de médicament. 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 Helixate NexGen, informez-en immédiatement votre médecin.
- vous avez antérieurement développé un inhibiteur anti-facteur VIII et que 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'Helixate NexGen. 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).

Votre médecin peut effectuer des tests sanguins afin de s'assurer que vos doses actuelles de médicament fournissent un taux de facteur VIII adapté.

Autres médicaments et Helixate NexGen

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue. Toutefois, 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, allaitement et fécondité

Il n'y a pas de données disponibles concernant la fécondité ou l'utilisation d'Helixate NexGen chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement.

Par conséquent, si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de le devenir, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Il est peu probable que Helixate NexGen 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

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

Helixate NexGen contient du sodium

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

Traçabilité

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

3. Comment utiliser Helixate NexGen

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, pharmacien ou infirmier/ère 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.

Il devra toujours ajuster la dose de médicament et la fréquence d'administration en fonction de vos besoins individuels. La dose d'Helixate NexGen 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 Helixate NexGen 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, administrée tous les 2 à 3 jours. 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

Helixate NexGen peut être utilisé chez les enfants de tous âges.

En cas de saignements non contrôlés

Si le taux plasmatique de facteur VIII n'atteint pas le niveau prévu, ou si le saignement n'est pas contrôlé après administration d'une dose apparemment correcte, vous pouvez avoir développé des inhibiteurs du facteur VIII. Ceci devra être vérifié par un médecin expérimenté.

Si vous avez l'impression que l'effet de ce médicament est trop faible ou trop fort, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

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 plus grande quantité de ce médicament afin de contrôler votre saignement. Si cette dose ne suffit pas à contrôler votre saignement, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament, tel qu'un concentré de facteur VIIa ou un concentré de complexe prothrombique activé.

De tels traitements doivent être prescrits par des médecins ayant l'habitude de traiter des patients atteints d'hémophilie A. N'hésitez pas à contacter votre médecin pour plus d'informations.

N'augmentez pas la dose de médicament utilisée 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 substitutif avec Helixate NexGen est un traitement à vie.

Comment administrer Helixate NexGen

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 Helixate NexGen 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 ou des solutions troubles. 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'Helixate NexGen que vous n'auriez dû

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

Si vous avez pris plus d'Helixate NexGen que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Helixate NexGen

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

Si vous arrêtez d'utiliser Helixate NexGen

N'arrêtez pas d'utiliser Helixate NexGen sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de 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 d'hypersensibilité** ou le choc anaphylactique (effet indésirable rare).

En cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques, l'injection/la perfusion doit être **immédiatement arrêtée**. Veuillez consulter immédiatement votre médecin.

Chez les enfants n'ayant jamais été traités par un produit de facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître effet indésirable très fréquent (pouvant toucher plus d'1 patient sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, ce risque 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, ou votre enfant, 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) :

- éruptions/démangeaisons,
- réactions locales à l'endroit où vous injectez le produit (sensation de brûlure, rougeur temporaire)

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- réactions d'hypersensibilité incluant une réaction allergique soudaine et sévère (pouvant inclure une urticaire, des nausées, une urticaire généralisée, un œdème de Quincke, des frissons, des bouffées de chaleur, des maux de tête, une léthargie, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, une agitation, une tachycardie, des picotements ou un choc anaphylactique, avec par exemple oppression thoracique, sensation générale d'inconfort, étourdissements et nausées, réduction modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout),
- fièvre

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- dysgueusie (trouble du goût)

Si vous remarquez un des symptômes suivants au cours de l'injection/perfusion :

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

Ceux-ci peuvent constituer les signes précurseurs de réactions d'hypersensibilité ou de réaction allergique généralisée.

En cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques, l'injection/la perfusion doit être **immédiatement arrêtée. Consultez immédiatement votre médecin.**

Réactions d'hypersensibilité

Au cours des études cliniques, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatifs d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. La possibilité d'une réaction allergique aux substances contenues dans ce médicament, telles que les traces de protéines de souris et de hamster, existe chez certains patients prédisposés.

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 Helixate NexGen

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

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.

Dans la limite de la date de péremption indiquée sur le flacon, vous pouvez conserver ce médicament à température ambiante (jusqu'à 25°C) lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur, et ceci pour une durée limitée à 12 mois. Dans ce cas, ce médicament périme à la fin de la période de 12 mois ou à la date de péremption indiquée sur le flacon, si l'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 Helixate NexGen

Poudre

La substance **active** est le facteur VIII de coagulation humain (octocog alfa) produit par la technique de l'ADN recombinant. Chaque flacon d'Helixate NexGen contient une dose nominale de 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI d'octocog alfa.

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

Solvant

Eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que Helixate NexGen et contenu de l'emballage extérieur

Helixate NexGen 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 claire. Les dispositifs médicaux 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 HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italie

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 51964200

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

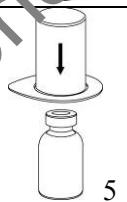
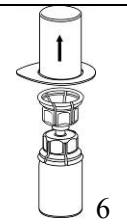
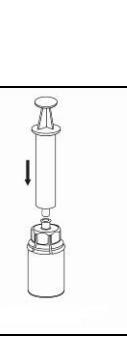
CSL Behring UK Limited

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'Helixate NexGen 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 verticallement 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.</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 1 minute. Enfin, posez un petit pansement compressif sur le site d'injection la plaie et, si nécessaire, un sparadrap.</p>	

Ce médicament n'est plus autorisé

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 T/AMM 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 T/AMM renvoient à une série d'études observationnelles publiées (études CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCD, 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 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.

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)

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 (démontré 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 mété-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 Bavor/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 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

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'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 à 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 %, 11,2-26,0) 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

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.

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 plasmatique).

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 immunogénées 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 prématulement 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 prématuère 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 balaien 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 l'indication] 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 donné son indication (hémophilie A acquise due à des anticorps inhibiteurs du facteur FVIII endogène) et la population cible 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 tirer 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 Biomédicaments 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 duodécies 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 plasmatique (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 plasmatique 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

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

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 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.