HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1er juillet 2015

KOGENATE Bayer 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon de poudre avec système Bio-Set + 1 seringue pré remplie (CIP : 34009 566 190 1 6)

KOGENATE Bayer 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon de poudre avec système Bio-Set + 1 seringue pré remplie (CIP : 34009 566 191 8 4)

KOGENATE Bayer 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon de poudre avec système Bio-Set + 1 seringue pré remplie (CIP : 34009 566 192 4 5)

KOGENATE Bayer 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon de poudre avec système Bio-Set + 1 seringue pré remplie (CIP : 34009 571 784 3 7)

KOGENATE Bayer 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon de poudre avec système Bio-Set + 1 seringue pré remplie (CIP : 34009 578 226 6 8)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

DCI	octocog alfa
Code ATC (2015)	B02BD02 (Facteur VIII de coagulation humaine, recombinant)
Motif de l'examen	**Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale**
Liste concernée	**Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication concernée	**« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) »**

SMR	**Important**
Place dans la stratégie thérapeutique	Au vu des données cliniques actuellement disponibles, ces spécialités représentent des traitements : - de première intention chez les patients hémophiles A préalablement traités (ayant accumulé au moins 75 jours de traitement), quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, et chez les patients non préalablement traités (PUPs) atteints d'une forme mineure ou modérée d'hémophilie ; - de dernière intention chez les patients avec une hémophilie A sévère non préalablement traités. Ces spécialités ne doivent être utilisées chez ces patients qu'en cas d'urgence fonctionnelle ou vitale et en l'absence d'autres FVIII disponibles.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : KOGENATE Bayer 250, 500 et 1000 UI : 04/08/2000 KOGENATE Bayer 2 000 UI : 18/12/2007 KOGENATE Bayer 3 000 UI : 06/08/2010 Rectificatif du 20/02/2014 suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque par le PRAC : mise à jour des données relatives au développement d'inhibiteurs sur la base de l'étude RODIN[1] (cf. tableau en annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé (article R.5121-80 du code de la Santé Publique)

Classification ATC	2015	
	B	Sang et organes hématopoïétiques
	B02	Antihémorragiques
	B02B	Vitamine K et autres hémostatiques
	B02BD	Facteurs de la coagulation sanguine
	B02BD02	facteur VIII de la coagulation (octocog alfa), recombinant

02 CONTEXTE

02.1 Historique et contexte de la réévaluation

Depuis la forte réduction du risque de transmission de maladies infectieuses liée à l'utilisation des facteurs de la coagulation, le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII (FVIII) est la complication la plus grave du traitement substitutif de l'hémophilie A. Ces anticorps inactivent l'activité pro-coagulante du FVIII et inhibent la réponse clinique au traitement. Ils apparaissent au décours des premières injections de FVIII, plus fréquemment chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie A sévère.

Ce risque d'apparition d'inhibiteurs a été observé avec tous les facteurs VIII actuellement commercialisés (recombinants ou plasmatiques), le rôle du type de facteur VIII administré étant l'un des principaux sujets d'études.

Une étude de cohorte publiée en 2013, puis deux autres en 2014, ont conclu à la possible augmentation du risque de développer des inhibiteurs avec les spécialités KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen (spécialités strictement identiques, avec des dispositifs de reconstitution différents), facteurs recombinants à base d'octocog alfa pleine longueur dits de 2ème génération, par rapport à un FVIII recombinant à base d'octocog alfa dit de 3ème génération, ADVATE, chez les patients non préalablement traités par FVIII dits PUPs (*Previously Untreated Patients)* avec une hémophilie A sévère.

La première étude publiée en janvier 2013 (étude RODIN[1]), a analysé les données du registre européen RODIN (*Research of Determinants of Inhibitor Development*) avec pour principal objectif d'évaluer le risque de développer des inhibiteurs chez les PUPs hémophiles A sévères selon le

[1] Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013;368:231-9.

type de facteur VIII, recombinant ou plasmatique. Les résultats d'analyses exploratoires suggérant un sur-risque avec KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen ont conduit le PRAC à lancer en mars 2013 une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces deux spécialités. Il s'agissait de la première étude concluant à un risque différent de survenue d'anticorps inhibiteurs entre les facteurs VIII recombinants.

A l'issue de cette réévaluation en décembre 2013, le PRAC a conclu que « *malgré les inquiétudes suscitées par l'étude RODIN/PedNet, les éléments de preuve actuels, pris globalement, ne confirment pas un risque accru de développer des inhibiteurs dirigés contre les produits de seconde génération contenant du facteur VIII pleine longueur, tels que Kogenate Bayer et Helixate NexGen* ». Le PRAC a toutefois considéré que les RCP de ces spécialités devaient être actualisés de manière à refléter les résultats de l'étude RODIN/PedNet et à modifier la fréquence de développement d'inhibiteurs chez des patients non précédemment traités de « fréquente » à « très fréquente ».

Suite aux résultats de l'étude RODIN, deux autres analyses de données issues de registres nationaux existants ont été réalisées, avec pour objectif de vérifier si les résultats publiés en 2013 étaient retrouvés.
Ainsi, en septembre 2014, Calvez *et al*.[2] ont publié les résultats d'une deuxième étude observationnelle réalisée à partir de la cohorte française du réseau FranceCoag.
En octobre 2014, Collins *et al*.[3] ont analysé les données du registre national de l'hémophilie du Royaume-Uni.
Ces nouvelles études suggèrent également toutes deux l'existence d'un risque plus élevé de développer des inhibiteurs avec KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen qu'avec ADVATE chez les PUPs atteints d'hémophilie A sévère. Le PRAC a donc recommandé en novembre 2014 qu'une évaluation plus approfondie de ce risque soit conduite. En janvier 2015, à l'issue d'échanges avec les auteurs de ces publications, le Comité a décidé de réaliser une méta-analyse incluant les trois principales études publiées (RODIN 2013, Calvez *et al*. 2014, Collins *et al*. 2014) afin d'évaluer le risque d'apparition d'inhibiteurs avec l'ensemble des FVIII recombinants. Le calendrier d'évaluation n'est à ce jour pas connu.

En parallèle, différents groupes d'experts et sociétés savantes de l'hémophilie ont pris position.
En France, des recommandations co-signées par l'Association Française des Hémophiles (AFH), la Coordination Médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles (CoMETH) et le Centre de Référence des Maladies Hémorragiques (CRMH) ont été publiées le 4 novembre 2014 via un communiqué sur le site internet de l'AFH[4]. En se fondant sur les données alors connues, à savoir celles des études RODIN et du Réseau FranceCoag, les recommandations suivantes ont été émises :

- *« Les personnes hémophiles A sévères (Facteur VIII < à 1%) n'ayant jamais reçu de traitements (PUP's) ne doivent pas recevoir de KOGENATE Bayer/HELIXATE Nex Gen sauf en cas d'urgence fonctionnelle ou vitale et en l'absence de médicament alternatif disponible.*
- *Pour les personnes hémophiles A, quelle que soit la sévérité de l'hémophilie qui reçoivent actuellement du KOGENATE Bayer/HELIXATE Nex Gen et qui ont accumulé depuis leur naissance plus de 75 jours de traitement, le résultat de ces 2 études n'implique pas de changer de médicament. »*

[2] Calvez T, Chambost H, Claeyssens-Donadel S et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. Blood 2014 ;124:3398-408.
[3] Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe haemophilia A, 2000-2011. Blood 2014 ;124:3389-97.
[4] Recommandations concernant l'HELIXATE et le KOGENATE. Avis du 8 octobre 2014 pris à la suite de la publication de l'Etude française PUP's issue du Registre FranceCoag. AFH, Conseil scientifique de l'AFH, CoMETH et CRMH. Mis en ligne le 4 novembre 2014. http://afh.asso.fr/Recommandations-concernant-l.

Au niveau international, la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH) s'est elle aussi prononcée suite aux différentes publications. En octobre 2014, un premier communiqué[5] a été publié : « *la FMH a demandé à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et à l'EMA d'examiner de toute urgence toutes les données pertinentes. En fonction des données publiées disponibles, il peut être prudent, lorsque d'autres concentrés de facteurs de coagulation sûrs sont à disposition, d'envisager de ne pas utiliser KOGENATE FS/Bayer/HELIXATE NexGen pour les patients atteints d'hémophilie A récemment dépistés et non traités préalablement. Aucun élément probant ne démontre de risque accru d'inhibiteurs avec ce produit chez les patients déjà traités.* » Ces recommandations ont été réaffirmées en mars 2015[6] suite à la publication de la troisième étude de Collins *et al.*

Dans ce contexte, la Commission a souhaité réévaluer le SMR des spécialités KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen au vu des nouvelles données publiées relatives au risque d'apparition d'inhibiteurs chez les patients **non préalablement traités (PUPs) atteints d'une forme sévère hémophilie A**, sans remettre en cause l'efficacité du traitement substitutif de l'hémophilie A par ces FVIII.

02.2 Besoin thérapeutique

2.2.1 L'hémophilie A et sa prise en charge

L'hémophilie A est une maladie de transmission héréditaire selon un mode récessif, liée au sexe (chromosome X), due à un déficit en facteur VIII. Elle survient essentiellement chez les garçons et est transmise à leur descendance par les femmes dites conductrices. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un allongement du temps de coagulation, confirmé par le dosage du facteur VIII.

Les saignements les plus fréquents sont articulaires (hémarthroses pathognomoniques de l'hémophilie A) et musculaires (hématomes). Ils peuvent cependant toucher toutes les localisations en cas de traumatisme et le pronostic vital peut être engagé par mécanisme compressif. Les hémorragies intracrâniennes ou digestives, et les hématomes compressifs du cou ou intrapéritonéaux nécessitent un traitement en urgence. Les hématomes musculaires peuvent se compliquer de compression nerveuse et entrainer la constitution de "pseudo-tumeur" en cas de chronicité, avec érosion des structures osseuses sous-jacentes. La survenue répétée d'hémarthroses, au sein d'une même articulation, peut conduire à une arthropathie hémophilique (lésions cartilagineuses et osseuses, destructrices et irréversibles), source d'un handicap important. L'arthropathie hémophilique est aujourd'hui peu fréquente.

Selon les données du réseau FranceCoag[7] de 2013, parmi les 5 007 patients hémophiles A suivis en France, 35% avaient une forme sévère, 15% une forme modérée et 50% une forme mineure. La sévérité clinique de l'hémophilie A dépend du taux plasmatique du facteur VIII :

- les formes sévères (<1 UI/dL) sont caractérisées par des hémorragies spontanées fréquentes et des saignements excessifs à la suite de traumatismes mêmes mineurs, d'une chirurgie ou

[5] Communiqué de la FMH : « Risque plus élevé de développement d'inhibiteurs avec le produit de facteur VIII recombinant chez les patients atteints d'hémophilie A sévère récemment dépistés et non préalablement traités ». Octobre 2014. http://www.wfh.org/fr/our-work/treatment-safety/developpement-inhibiteurs-produit-de-facteur-viii-recombinant (Consulté le 14 avril 2015).

[6] Communiqué de la FMH : « Une troisième publication suggère que l'utilisation du produit de facteur VIII recombinant chez les patients atteints d'hémophilie A sévère récemment dépistés et non préalablement traités augmente leur risque de développer des inhibiteurs ». Mars 2015. http://www.wfh.org/fr/our-work/treatment-safety/les-taux-inhibiteurs-pups-nov2014 (Consulté le 14 avril 2015).

[7] Le réseau FranceCoag est un dispositif national reposant sur un suivi de cohorte de patients porteurs d'un déficit héréditaires en protéines coagulantes, mis en place par les pouvoirs publics et coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire depuis 2004.

d'une extraction dentaire. Elles apparaissent très tôt, en général dans les deux premières années de vie ;
- les formes modérées (1-5 UI/dL) sont caractérisées par des hémorragies généralement provoquées (traumatisme, chirurgie, acte invasif) et rarement spontanées ;
- les formes mineures (5-40 UI/dL), silencieuses au quotidien, sont caractérisées par des saignements anormaux à la suite de blessures mineures, d'une chirurgie ou d'une extraction dentaire, mais sans hémorragies spontanées.

L'évolution de l'hémophilie sévère non traitée est mortelle dans l'enfance ou l'adolescence. Peu ou insuffisamment traitée, la répétition des hémarthroses et des hématomes aboutit à un handicap moteur très invalidant associant raideurs, déformations articulaires et paralysies. Le traitement substitutif permet aujourd'hui d'éviter ces complications. L'évolution est d'autant plus favorable que le patient reçoit une thérapie substitutive précoce et bien adaptée à sa situation clinique.
Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme (notamment crânien ou abdominal) ou chirurgie, si des mesures appropriées ne sont pas mises en œuvre pour contrôler le saignement.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme[8]. Cette prise en charge est basée sur le traitement substitutif : administration intraveineuse de concentrés de facteur VIII (d'origine plasmatique ou recombinante) pour traiter ou prévenir les saignements.
Ces concentrés s'administrent « à la demande », lors de la survenue d'un accident hémorragique, ou bien en prophylaxie de façon continue, intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale. Un des principaux enjeux du traitement substitutif est de prévenir ou de ralentir l'apparition de l'arthropathie hémophilique.

Selon la durée d'exposition au traitement, on distingue communément :
- les patients dits PUPs (*Previously Untreated Patients)* : patients non encore traités par FVIII et n'ayant pas reçu de concentrés érythrocytaires avant la première injection de facteur VIII ;
- les patients dits PTPs (*Previously Treated Patients)* : patients préalablement traités et avec un nombre de journées cumulées en présence de l'antigène (JCPA) supérieur à 75, 100 ou 150 selon la définition retenue ;
- les patients dits MTPs (*MinimallyTreated Patients)* : patients très peu traités par FVIII (faible nombre de JCPA mais pas de définition reconnue).

Plusieurs concentrés de FVIII sont aujourd'hui commercialisés en France, que l'on distingue habituellement en FVIII d'origine plasmatique (pdFVIII) et en FVIII recombinants (rFVIII). Parmi les FVIII recombinants, certains sont de pleine longueur, d'autres sont raccourcis. Différentes générations de rFVIII ont été développées successivement avec pour objectif de réduire le risque de contamination par des agents pathogènes (cf. tableau des comparateurs au paragraphe 03). Ceux actuellement disponibles sont produits à partir de deux lignées cellulaires de mammifère : cellules de rein de hamster nouveau-né (BHK) ou cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO).

Les spécialités KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen, autorisées dans l'Union Européenne depuis 2000, sont strictement identiques (seuls les dispositifs de reconstitution diffèrent). Les deux AMM sont détenues par le Bayer Pharma AG mais sont exploitées par deux laboratoires différents (co-marketing).
Le principe actif de ces spécialités est l'octocog alfa, facteur VIII recombinant dit de deuxième génération, de pleine longueur, et produit à partir de cellules BHK.

[8] Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide – Affection Longue Durée. Haute Autorité de Santé. 2007.

2.2.2 Le risque d'anticorps inhibiteurs anti-facteurs VIII[9]

Depuis la forte réduction du risque de transmission de maladies infectieuses liée à l'utilisation des facteurs de la coagulation, le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII est la complication la plus sévère du traitement, et se manifeste par une réponse clinique au traitement insuffisante.
Cette complication est plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères. Elle survient chez près de 30 % des patients hémophiles sévères[10], et sa fréquence serait plutôt de l'ordre de 5 à 10 %[11] en cas d'hémophilie A modérée ou mineure. Chez ces derniers patients, la présence d'inhibiteurs peut aggraver l'hémophilie en neutralisant le facteur VIII endogène et ainsi convertir le phénotype du patient à sévère.

Cette complication a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie[12]. En cas d'épisode hémorragique chez les sujets avec inhibiteurs, l'utilisation de concentrés de facteur de coagulation VII activé ou de complexe prothrombique activé (agents dits « by-passant ») peut être une alternative au facteur VIII. Néanmoins ces traitements dont l'objectif est de court-circuiter la voie endogène de la coagulation ont une efficacité plus aléatoire que le FVIII, sont potentiellement thrombogènes et il n'existe pas de marqueur biologique de suivi de leur efficacité. En cas d'hémophilie A sévère avec inhibiteur, il est donc recommandé d'instaurer rapidement un protocole d'induction de tolérance immune (ITI) pour tenter d'éradiquer l'inhibiteur chez les patients nouvellement immunisés. L'ITI consiste en l'administration répétée et de façon rapprochée de doses plus ou moins élevées de FVIII, habituellement celui à l'origine de la survenue des inhibiteurs, jusqu'à l'obtention de la « tolérance » dans un délai variable pouvant aller de quelques semaines à plusieurs années.

Le risque d'immunisation[12] est multifactoriel, dépendant avant tout de l'ancienneté de l'exposition au facteur VIII : le risque est majeur chez les patients non préalablement traités jusqu'à la 20ème journée cumulée de traitement tandis qu'il devient très faible au-delà de 150 JCPA. Près de 95 % des inhibiteurs sont détectés au cours des 50 premiers jours d'exposition. La population des patients préalablement traités est considérée comme à faible risque d'inhibiteur, proche de 1% d'après des études menées avec les différents concentrés de FVIII recombinant.
Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. Certains sont liés au patient et non modifiables : hémophilie A sévère, présence de certains types d'anomalies génétiques, ethnie non caucasienne (en particulier africaine), antécédent familial d'inhibiteur. D'autres facteurs sont liés aux modalités de traitement, et certains sont discutés : traitements intensifs, âge précoce au premier traitement, changement de FVIII, mode de traitement (prophylaxie ou traitement à la demande), type de FVIII. Concernant ce dernier point, la question la plus débattue est, depuis l'apparition des facteurs VIII recombinants, celle d'un risque plus important avec les rFVIII par rapport aux pdFVIII. La question d'un risque inhomogène au sein d'une même classe se pose désormais également.

Le potentiel inhibiteur est mesuré en unités Bethesda (UB). Un plasma est considéré positif au-dessus de 0,6 UB. Selon le niveau maximal du potentiel inhibiteur plasmatique, on distingue des réponses immunes de type fort répondeur (> 5 UB) ou faible répondeur (≤ 5 UB). Les inhibiteurs de type fort répondeur induisent les plus grandes difficultés thérapeutiques alors que ceux dits faible répondeur, parfois mis en évidence lors d'un dépistage biologique fortuit, sont le plus souvent sans retentissement très significatif sur la clinique ou la prise en charge thérapeutique. Les inhibiteurs transitoires (c'est-à-dire temporaires ou de courte durée) sont le plus souvent de

[9] Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. Rapport AFSSAPS. 2006.
[10] Doncarli A, Demiguel V, Ghez M, et al. Premier état des lieux du suivi de la population hémophile en France (cohorte Francecoag), 1994-2005. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2006;39.
[11] Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). 2ème édition. 2012.
[12] Chambost H, et al. Actualité sur le risque de survenue d'inhibiteur à l'initiation du traitement par concentré de facteur VIII dans l'hémophilie A sévère. Revue d'oncologie hématologie pédiatrique (2015). http://dx.doi.org/10.1016/j.oncohp.2015.03.002.

faible titre, découverts fortuitement et disparaissent en général sans traitement spécifique. Des études récentes[13] ont montré une certaine variabilité inter-laboratoire pour ce titrage.

02.3 Rappel des précédentes évaluations

Spécialités KOGENATE	
Indication	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.
Date de l'avis (motif de la demande)	**25/10/2000** Inscription collectivités KOGENATE Bayer 250, 500 et 1000 UI.
	16/06/2004 Modification du paragraphe 4.8 du RCP : ajout de données relatives au développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités ou traités à minima (rectificatif de décembre 2002)
	19/01/2005, 6/02/2008, 20/10/2010 Inscription collectivités KOGENATE Bayer 250, 500, 1000, 2000 et 3000 UI avec dispositif Bioset.
SMR	**SMR important**
ASMR	Les spécialités KOGENATE Bayer n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport aux autres facteurs VIII recombinants.

Spécialités HELIXATE	
Indication	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.
Date de l'avis (motif de la demande)	**08/11/2000** Inscription collectivités HELIXATE NexGen 250, 500 et 1000 UI.
	16/06/2004 Modification du paragraphe 4.8 du RCP : ajout de données relatives au développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités ou traités à minima (rectificatif de décembre 2002)
	16/04/2008, 2/02/2011 Inscription collectivités HELIXATE NexGen 2000 et 3000 UI
SMR	**SMR important**
ASMR	-

[13] Van Den Berg H. M. et al. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance. Haemophilia. 2014 May;20 Suppl 4:76-9.

02.4 Informations sur le médicament au niveau international

Les spécialités de la gamme KOGENATE Bayer ont notamment obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe, par procédure centralisée, aux Etats-Unis et au Canada.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/Evaluation en cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	AMM
Grande Bretagne		
Italie		
Espagne		

A noter qu'une évaluation du signal concernant le développement des inhibiteurs avec les facteurs VIII, dont les spécialités KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen, a été décidée par la FDA et l'EMA fin 2014 (calendriers non connus).

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres concentrés de facteurs VIII indiqués dans le **traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques dans l'hémophilie A**. Il est possible de distinguer deux types de facteurs VIII selon leur origine :

- Facteurs VIII recombinants : HELIXATE NexGen, KOGENATE Bayer, REFACTO AF, ADVATE et NOVOEIGHT.
- Facteurs VIII d'origine plasmatique : FACTANE et OCTANATE.

NOM (DCI) *Laboratoire*	Caractéristiques	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Facteurs VIII recombinants						
HELIXATE NEXGEN (octocog alfa) *CSL Behring*	2ème génération Cellules BHK Pleine longueur	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.	08/11/2000 (avis initial d'inscription)	important	-	Oui
ADVATE (octocog alfa) *Baxter*	3ème génération Cellules CHO Pleine longueur	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ADVATE ne contient pas de facteur von Willebrand en quantité pharmacologiquement active, par conséquent il n'est pas indiqué dans la maladie de von Willebrand.	16/06/2004 (avis initial d'inscription) 18/01/2006 (extension chez l'enfant de moins de 6 ans)	important	ASMR V par rapport aux autres FVIII recombinants	Oui
REFACTO AF (moroctocog alfa) *Pfizer*	3ème génération Cellules CHO Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). REFACTO ne contient pas de facteur von Willebrand, et n'est donc pas indiqué chez les sujets atteints de la maladie de von Willebrand.	07/07/1999 (avis d'inscription REFACTO) 29/04/2009 (inscription REFACTO AF)	important	-	Oui
NOVOEIGHT (turoctocog alfa) *Novo Nordisk*	3ème génération Cellules CHO Domaine B tronqué	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). NOVOEIGHT peut être utilisé à tout âge.	02/04/2014 (avis initial d'inscription)	important	ASMR V par rapport aux autres traitements disponibles	Oui

Facteurs VIII d'origine plasmatique						
FACTANE (FVIII de coagulation humain) *LFB Biomédicaments*		Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII. Factane ne contient pas de facteur Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de Willebrand. Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune	Avis initial : non déterminé 16/10/2013 (inscription FACTANE 200UI/mL)	important	-	Oui (depuis 2002)
OCTANATE (FVIII de coagulation humain) *Octapharma*		Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).Cette préparation ne contient pas de facteur de Willebrand en quantité pharmacologiquement active et par conséquent n'est pas indiqué dans la maladie de Willebrand.	04/10/2006 (avis initial d'inscription)	important	ASMR V par rapport aux autres FVIII disponibles	Oui

A noter que la spécialité VONCENTO, dont l'une des indications est le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A, n'est pas considéré comme un comparateur pertinent compte-tenu du SMR insuffisant octroyé dans cette indication (avis de la CT du 28 mai 2014).

03.2 Autres technologies de santé

Sans objet

◗ Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

04 ANALYSE DES DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a présenté les données documentant le risque d'apparition d'anticorps inhibiteurs chez les patients non préalablement traités suivantes :

- Les études évaluées par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) en 2013 dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen ;
- Les nouvelles études disponibles depuis la réévaluation de 2013 relatives au développement d'inhibiteurs du FVIII chez les patients non préalablement traités (données en cours d'évaluation par le PRAC) ;
- Les données de pharmacovigilance issues des PSUR et du système de surveillance EUHASS.

04.1 Réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque en 2013

Une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen a été débutée en mars 2013 par l'EMA suite à la publication de l'étude RODIN/PedNet (Gouw et al. 2013). Cette étude suggérait en effet l'existence d'un sur-risque de développement d'inhibiteurs avec ces FVIII recombinants dits de 2ème génération par rapport à un FVIII recombinant dit de 3ème génération (ADVATE, octocog alfa) chez les patients ayant une hémophilie A sévère non préalablement traités (PUPs).
Toutes les données relatives au développement d'inhibiteurs chez les PUPs ont été examinées par le PRAC à l'EMA. Seul ce risque a fait l'objet de la réévaluation, l'efficacité de ces FVIII dans la prise en charge de l'hémophilie A n'étant pas remise en cause.

4.1.1 Données analysées dans le cadre de la procédure

Toutes les données cliniques alors disponibles ont été prises en compte par l'EMA. A l'appui de ces données, des données qualitatives relatives au processus de fabrication, et notamment les changements apportés à ce processus, ont été analysées. S'agissant des données cliniques, les principales données déposées auprès de l'EMA par le laboratoire ont été :

- **des données issues d'études cliniques interventionnelles[14,15,16,17,18]**

Ces études ont évalué KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen presque exclusivement chez des patients avec une hémophilie A sévère.
Au cours des essais cliniques non contrôlés réalisés dans le cadre de la demande de mise sur le marché[14,15], KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen a été évalué dans le traitement des épisodes hémorragiques chez 37 patients non préalablement traités (PUPs) et 23 enfants traités à minima (MTPs, définis comme ayant au maximum 4 jours d'exposition). Environ 80% avaient une hémophilie A sévère, les autres avaient un taux d'activité de FVIII compris entre 1 et 2%. Ces

[14] Giangrande, P. L. Safety and efficacy of KOGENATE Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia 8 2002;Suppl 2: 19-22.
[15] Kreuz, W., J. C. Gill, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. Thrombosis and haemostasis 2005 ;93: 457-67.
[16] Feldman BM, Pai M, Rivard GE et al. Tailored prophylaxis in severe haemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. J Thromb Haemost 2006;4:1228-36.
[17] Hang MX, BlanchetteVS, Pullenayegume E et al. Behalf of the Canadian Hemophilia Primary Prophylxis Study Group. Age at first joint bleed and bleeding severity in boys with severehemophilia A: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. J Thromb Haemost 2011; 9: 1067-9.
[18] Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. NEJM 2007;357:535-44.

patients étaient suivis jusqu'à atteindre 20 jours d'exposition. Au total 15% des patients (9/60) ont développé des inhibiteurs : cinq des 37 PUPs (14%) et 4 des 23 MTPs (17%). Ces inhibiteurs sont apparus après une médiane de 9 jours d'exposition.
Le nombre de jours moyen d'exposition était de 114 (extrêmes 4 - 478). Quatre patients qui n'avaient pas atteints 20 jours d'exposition en fin d'étude ont finalement dépassé les 20 jours d'exposition au cours du suivi et l'un d'entre eux a développé un faible titre d'inhibiteur. Un cinquième patient a été perdu de vue. En considérant ce dernier patient comme ayant développé un inhibiteur, l'incidence totale serait de 18%.

Dans le cadre d'une étude clinique canadienne non contrôlée[16,17] ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen en prophylaxie primaire chez 48 enfants hémophiles avec un taux d'activité de FVIII < 2%, le développement d'inhibiteurs *de novo* a été rapporté chez 5 patients (10%, $IC_{95\%}$[3-23]), après une durée médiane de 17 jours.

Dans une autre étude ayant pour objectif de comparer l'efficacité d'un traitement prophylactique à un traitement à la demande par KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen chez 65 garçons de moins de 30 mois avec un taux d'activité de FVIII < 2%, deux ont développé des inhibiteurs de titre élevé dans le groupe prophylaxie, aucun dans le groupe à la demande. La durée de suivi n'était pas précisée.

- **des données observationnelles[1,19,20,21,22]**

Les principales données déposées ayant pour objectif d'évaluer le risque de développement d'inhibiteurs selon le type de FVIII sont issues de deux registres européens faisant partie du plan de gestion des risques de KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen, les registres RODIN/PedNet et EUHASS.

L'étude dite RODIN[1] (*Research Of Deteminants of INhibitors among PUPs with haemophilia in Europe*), dont la publication en janvier 2013 est à l'origine de cette réévaluation de KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen par le PRAC. Cette étude a analysé les données issues de la cohorte du registre européen PedNet[23] ainsi que de quelques centres de traitement de l'hémophilie au Canada et en Israël. L'objectif principal était de comparer le développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités (PUPs) atteints d'hémophilie A sévère selon le type de FVIII, recombinant ou plasmatique. L'analyse a inclus 574 patients nés entre 2000 et 2010, suivis jusqu'au développement de l'inhibiteur ou 75 JCPA. Le FVIII le plus utilisé, ici ADVATE (FVIII recombinant pleine longueur de 3ème génération) était utilisé comme référence. Dans cette étude, l'incidence cumulée du développement d'inhibiteurs a été comprise entre 28,2% et 37,7% selon le FVIII. Parmi les patients ayant reçu KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen, 37,7% (64/183) ont développé des inhibiteurs. L'analyse principale n'a pas montré de différence de risque entre la classe des FVIII recombinants et celle des FVIII plasmatiques. Une analyse post-hoc après ajustement sur certains facteurs de risque identifiés a montré une augmentation du risque d'inhibiteurs avec KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen par rapport à ADVATE : $HR_{ajusté}$ = 1,60 ($IC_{95\%}$[1,08-2,37]).

---

[19] Makris M, Calizzani G, Fischer K et al. EUHASS: The European Haemophilia Safety Surveillance System. Thromb Res 2011;127 (suppl 2): S22-5
[20] Musso R, Santagostino E, Faradji A et al. Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: Experience in the standard clinical setting. Thromb Haemost 2008; 99:52-8.
[21] Singleton E, Smith J, Kavanagh M, Nolan B et al. Low risk of inhibitor formation in haemophilia patients after a change in treatment from Chinese hamster ovary cell-produced to baby hamster kidney cell-produced recombinant factor VIII. Thromb Haemost 2007; 98:1188-92.
[22] Franchini M, Coppola A, Rocino A, et al. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A: a 2013 update. Semin Thromb Hemost 2013;39:752-66.
[23] Registre mis en place par le réseau européen PedNet en janvier 2000 afin de collecter des données chez les patients non préalablement traités.

EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance) est un registre de pharmacovigilance européen ayant pour but de surveiller la tolérance des traitements indiqués chez les patients avec un désordre hémorragique héréditaire dont l'hémophilie. Ce registre a été ouvert le 1er octobre 2008 et les données collectées font l'objet d'un rapport annuel. L'EMA a pu analyser les données à 3 ans (non publiées). Au terme de cette 3ème année, 74 centres de 26 pays européens ont soumis des données sur 14 467 patients atteints d'une hémophilie A, dont 6 210 d'une forme sévère (FVIII < 1%). Au total, les données à 3 ans n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les différents FVIII recombinants chez les PUPs hémophiles A sévères (< 50 jours d'exposition au traitement) ni chez les PTPs hémophiles A sévères (> 50 jours d'exposition). En raison de la conception de l'étude, aucun ajustement sur les facteurs de risque connus de développement d'inhibiteurs n'a pu être effectué. A noter que les données à 4 ans ont fait l'objet d'une publication (cf. paragraphe 04.2.4 du présent avis).

4.1.2 Conclusions de la réévaluation du PRAC

Les conclusions du PRAC au terme de cette réévaluation ont été[24] :
« Le PRAC a examiné les résultats de l'étude RODIN/PedNet publiée, les conclusions préliminaires du registre EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System) et toutes les données disponibles soumises provenant d'essais cliniques, d'études d'observation, de la littérature publiée ainsi que les données qualitatives sur KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen concernant son risque potentiel de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités (PUPs) et les patients traités a minima (MTPs) ;

*Le **PRAC a estimé que les données disponibles sont conformes à l'expérience générale selon laquelle la plupart des inhibiteurs se développent dans les 20 premiers jours d'exposition** et les données globales ne fournissent **pas la preuve que les facteurs VIII sont différents les uns des autres en termes de développement d'inhibiteurs chez les PUPs**.*

En outre, à la demande du PRAC, le titulaire de l'AMM a fourni des analyses des résultats globaux sur l'incidence d'inhibiteurs observée compte tenu de la conception de l'étude et de la sélection des patients. Le PRAC a noté que le profil de mutation génétique du facteur VIII des populations étudiées (dans les études 200021EU et 100074US)[14,15] reflète la répartition type observée chez les patients souffrant d'hémophilie A grave, ce qui indique que le recrutement des patients n'a pas été biaisé.

*Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a reconnu que les preuves actuelles ne confirment pas un risque accru de développement d'anticorps contre KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen par comparaison avec d'autres facteurs VIII chez les PUPs souffrant du trouble hémorragique qu'est l'hémophilie A. Cependant, **le PRAC a estimé qu'il convient de modifier dans la section 4.8 du SmPC le qualificatif « fréquent » par « très fréquent »** relatif à la fréquence de développement d'inhibiteurs chez les PUPs et **a également recommandé la mise à jour des informations sur le produit en introduisant les résultats issus de l'étude RODIN** dans les activités de routine de minimisation des risques.*

Le titulaire de l'AMM continuera d'apporter son soutien au registre RODIN/PedNet ainsi qu'au registre EUHASS, tel que prévu par les obligations actuelles définies dans le PGR, afin d'examiner plus en détail les facteurs de risque de développement d'inhibiteurs et l'atténuation des risques chez les PNPT. Aucune mise à jour du PGR n'a été estimée nécessaire par le PRAC.

*Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a alors conclu que **le rapport bénéfice/risque de KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen restait favorable** dans le traitement et la prophylaxie des*

[24] Procédure formée au titre de l'article 20 pour KOGENATE Bayer and HELIXATE NexGen - Annex IV : Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Kogenate_Bayer_Helixate_NexGen_20/European_Commission_final_decision/WC500164885.pdf

épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A, sous réserve des modifications des RCP telles que recommandées. »
Ces recommandations du PRAC ont été entérinées par décision finale juridiquement contraignante de la Commission européenne le 20 février 2014.

Les modifications apportées à la rubrique 4.8 « effets indésirables » du RCP sont présentées en annexe 1.

04.2 Nouvelles données cliniques publiées chez les patients non préalablement traités depuis la réévaluation par le PRAC

Depuis la réévaluation par le PRAC, de nouvelles données relatives au développement d'inhibiteurs chez les PUPs ont été publiées et présentées par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation.
En parallèle ces données ont également été déposées auprès de l'EMA. En effet, à la publication des études Calvez et al. et Collins et al. fin 2014, l'EMA a décidé de lancer une nouvelle réévaluation des facteurs VIII recombinants dans l'objectif d'approfondir l'évaluation de ce risque à la lumière des nouvelles données disponibles. Ces deux études ont été réalisées suite à la publication de l'étude RODIN, afin de vérifier les résultats étaient retrouvés dans d'autres cohortes.
En janvier 2015, le PRAC a décidé de réaliser une méta-analyse incluant les trois larges études de cohorte publiées suggérant l'existence d'une majoration du risque de développer des inhibiteurs avec les spécialités HELIXATE NexGen et KOGENATE Bayer (étude RODIN, Calvez et al., Collins et al.), méta-analyse dont les résultats sont attendus au plus tôt fin 2015.

A noter qu'une réévaluation du rapport bénéfice/risque de KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen a également été débutée par la FDA en décembre 2014 suite à la publication de ces deux études (calendrier d'évaluation non connu).

4.2.1 Données du dispositif français « Réseau FranceCoag » : étude Calvez et al.[2]

Cette étude observationnelle française, débutée suite à la publication des résultats de l'étude RODIN, avait pour objectif de comparer le risque de développer des inhibiteurs avec les différents FVIII recombinants chez les PUPs atteints d'hémophilie A sévère suivis dans le cadre de la cohorte française FranceCoag[25]. Les résultats ont été publiés dans la revue Blood en septembre 2014, et un communiqué[4] du Réseau FranceCoag a été adressé en parallèle aux cliniciens prenant en charge le traitement de l'hémophilie A, aux pouvoirs publics et aux firmes pharmaceutiques.

Méthodologie
Au vu des résultats de l'étude RODIN, cette étude prévoyait d'inclure uniquement les patients avec hémophilie A sévère (activité du FVIII < 0,01 UI/mL) issus de la sous-cohorte PUPs et ayant débuté un traitement par FVIII recombinant. Les patients français qui avaient été inclus dans l'étude RODIN étaient exclus de cette étude.

Le critère principal d'évaluation était le développement d'inhibiteurs au cours des 75 premiers jours cumulés de présentation au FVIII (JCPA), défini comme un résultat de test positif (> 0,6 UB/mL).
Le critère secondaire d'évaluation était un titre élevé en anticorps inhibiteurs (≥ 5 UB/mL) au cours des 75 premiers JCPA.
Les tests de détection étaient réalisés au sein de chacun des centres participants.

[25] Le dispositif national intitulé Réseau FranceCoag (RFC) repose sur un suivi de cohorte de patients porteurs d'un déficit héréditaire en protéines coagulantes mis en place par les pouvoirs et coordonné depuis 2004 par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Il a pris le relais du Suivi thérapeutique National des Hémophiles (SNH) qui avait été mis en place en 1994. Une sous-cohorte PUPs a été établie afin d'étudier les risque d'apparition d'inhibiteurs dans cette population

Les comparaisons ont porté sur les six FVIII recombinants commercialisés en France sur la période de l'étude (1993-2014) :
- RECOMBINATE/BIOCLATE : facteur de 1ère génération (plus disponibles),
- REFACTO : facteur de 2ème génération (plus disponible),
- KOGENATE/HELIXATE : facteur de 1ère génération (plus disponibles),
- KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen : facteur de 2ème génération, commercialisés depuis 2000 et 2004 en remplacement de ceux de 1ère génération,
- ADVATE : facteur de 3ème génération, disponible depuis 2004,
- REFACTO AF : facteur de 3ème génération, disponible depuis 2009.

Pour tenir compte des changements de produits au cours des 75 premiers JCPA, le FVIII était considéré comme un facteur de risque variable dans le temps.

Des analyses étaient prévues avec et sans ajustement. Dans les analyses multivariées (modèle de Cox), un ajustement a été réalisé en prenant systématiquement en compte les facteurs suivant : type de mutation du gène F8, antécédents familiaux d'inhibiteurs, origine ethnique et âge à la première injection. D'autres facteurs de risque, variables en fonction du temps, ont également été considérés pour l'analyse multivariée : période de traitement, prophylaxie régulière, intensité du traitement, antécédent de chirurgie ou de saignement sévère. Comme dans l'étude RODIN, les comparaisons ont été réalisées versus ADVATE comme médicament de référence.
Dix analyses de sensibilité ont été réalisées pour vérifier la robustesse des résultats portant sur l'analyse principale.

Résultats
Au total, 492 patients répondant aux critères d'inclusion ont été inclus dans la sous-cohorte PUPs de ce registre FranceCoag. Les analyses ont porté sur les données collectées pour 303 de ces garçons hémophiles A sévères suivis dans 33 centres de traitement. Les motifs d'exclusion des 189 patients ont été : participation à l'étude RODIN (n=50), patients ayant reçu un FVIII plasmatique (n=110), données manquantes (n=17) et patients non encore traités à la dernière visite (n=12). Sur les 303 patients, 35 n'ont pas atteint les 75 JCPA et ont donc été exclus de l'analyse.

Sur la période de l'étude (1993–2014), les FVIII recombinants les plus fréquemment administrés à la première injection ont été :
- KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen (36,6% ; n=111),
- ADVATE (32,0% ; n= 97),
- RECOMBINATE/BIOCLATE (15,8 % ; n = 48),
- REFACTO (8,9% ; n=27).

KOGENATE/HELIXATE ancienne génération et REFACTO AF ayant été administrés seulement à 10 patients en première injection n'ont pas fait l'objet d'analyse individuelle.
A l'inclusion, davantage des patients traités par KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen que par ADVATE avaient une mutation du gène F8 à haut risque ou des antécédents familiaux d'hémophilie avec inhibiteurs (respectivement 76,6 % versus 63,9 % et 13,5 % versus 9,3%). Ces facteurs ont été pris en compte comme variable d'ajustement dans les analyses multivariées.

Au total, un inhibiteur a été diagnostiqué durant les 75 premières journées de traitement chez 37,6% des enfants (114/303). Les incidences cumulées d'inhibiteurs durant les 75 premiers JCPA ont été de 40,2 % (en considérant tous les titres > 0,6 UB/ml) et de 23,9 % en ne considérant que les inhibiteurs de titre élevé. La fréquence des tests de détection des inhibiteurs a été similaire pour les différents FVIII recombinants (rFVIII).
D'après les analyses multivariées, l'incidence cumulée d'inhibiteurs n'était pas différente selon le FVIII recombinant (p = 0,221), de même si l'on ne considérait que les inhibiteurs de titre élevé (p = 0,547). Concernant la comparaison KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen par rapport à ADVATE, le Hazard Ratio ajusté a été de 1,55 (IC95%[0,97–2,49]) pour le critère principal (apparition d'inhibiteurs quel que soit le titre) et de 1,56 (IC95% [0,82–2,98]) pour les inhibiteurs de titre élevé (critère secondaire).
En l'absence d'ajustement sur les facteurs de risque pré-établis, il a été mis en évidence un risque de développer des inhibiteurs différent selon le rFVIII (p = 0,025). Ainsi, par rapport à ADVATE, le

risque a été plus élevé avec KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen: HR=1,61 (IC95%[1,04–2,47]) mais pas avec REFACTO ni RECOMBINATE. En ne considérant que les inhibiteurs de titre élevé, les analyses univariées n'ont pas mis en évidence de différence selon les rFVIII (p = 0,489).
Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 - Incidence cumulée d'inhibiteurs chez les PUPs avec une hémophilie A sévère selon le FVIII administré (Calvez et al.)

	Nombre de JCPA*	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		HR	IC95%	p	aHR	IC95%	p
Tous les inhibiteurs (critère principal)				**0,025¥**			**0,221¥**
ADVATE	4995	1,00			1,00		
KOGENATE Bayer HELIXATE NexGen	4749	1,61	**1,04-2,47**	**0,031**	1,55	0,97-2,49	0,069
RECOMBINATE BIOCLATE**	2074	0,69	0,34-1,40	0,300	0,97	0,40-2,37	0,952
REFACTO**	1412	0,93	0,43-2,02	0,864	1,20	0,47-3,08	0,705
Titre élevé d'inhibiteurs (critère secondaire)				**0,489¥**			**0,547¥**
ADVATE	4995	1,00			1,00		
KOGENATE Bayer HELIXATE NexGen	4749	1,42	0,79-2,52	0,240	1,56	0,82-2,98	0,177
RECOMBINATE BIOCLATE**	2074	0,83	0,35-1,97	0,673	1,87	0,59-5,89	0,286
REFACTO**	1412	1,02	0,38-2,74	0,963	1,94	0,54-6,91	0,307

* Journées Cumulées de Présentation à l'Antigène ** Facteurs VIII recombinants plus commercialisés
¥ test global

Les analyses multivariées de sensibilité, comme pour l'analyse principale, n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative d'incidence d'inhibiteurs selon le type de FVIII recombinant. En raison de la multiplicité des comparaisons sans méthodologie bien décrite, ces analyses doivent être considérées à titre exploratoire.

Au vu des différents résultats, les auteurs concluent à une association significative entre le facteur recombinant reçu et l'incidence d'inhibiteurs chez les PUPs hémophiles sévères, et à une augmentation du risque d'inhibiteurs d'environ 60% chez les enfants traités par KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen par rapport à ceux traités par ADVATE.

4.2.2 Données du registre du Royaume-Uni « UKHCDO » : étude Collins et al.[3]

Cette étude observationnelle a également été débutée à la suite de la publication des résultats de l'étude RODIN. Son objectif était d'analyser l'impact de différents facteurs supposés à risque, dont la spécialité de FVIII recombinant administré, sur l'incidence d'apparition des inhibiteurs chez les patients avec une hémophilie A sévère nés aux Royaume-Uni entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2011. Cette étude a été réalisée à partir des données collectées dans le registre national de l'hémophilie du Royaume-Uni (UKHCDO National Hamophilia Database), incluant tous les patients suivis pour une hémophilie A sévère au Royaume-Uni.

Méthodologie
Le critère principal d'évaluation n'a pas été clairement défini. Les critères évalués ont été l'apparition d'inhibiteurs au cours de l'étude quel que soit le titre (test positif défini par un titre > 0,6 UB/mL) et un titre élevé d'inhibiteurs (≥ 5 UB/mL). Comme pour l'étude RODIN, les comparaisons ont été réalisées versus ADVATE comme FVIII recombinant de référence.

Les tests de détection étaient réalisés au sein de chacun des centres participants. La fréquence des dosages d'inhibiteurs était laissée à la discrétion des centres. Les données sur ce paramètre n'étaient pas disponibles dans le registre.

Les analyses ont été réalisées selon un modèle univarié et multivarié, en considérant le temps du suivi comme la variable de temps. Les modèles multivariés ont été ajustés sur les facteurs suivants : origine ethnique, type de mutation du gène F8, âge à la première administration, antécédents familiaux d'hémophilie, antécédents familiaux d'inhibiteurs, traitement intensif au premier traitement, année lors du premier traitement, centre de traitement (les 10 centres avec au moins 5 cas d'inhibiteurs ont été considérés individuellement, et les autres ont été regroupés et considérés comme un seul centre).

Seuls les patients nés et ayant reçu leur premier traitement au Royaume-Uni ont été inclus dans cette étude et aucun n'a été perdu de vue. Les patients de l'étude RODIN ont été inclus dans l'analyse principale mais ont aussi fait l'objet d'une analyse en sous-groupe.

Résultats

Au total, 468 enfants sont nés avec une hémophilie A sévère entre janvier 2000 et décembre 2011. Parmi eux 61 ont été exclus de l'analyse pour différents motifs, principalement car ils avaient reçu leur premier traitement en dehors du Royaume-Uni ou avaient reçu plusieurs FVIII. Les 407 patients inclus ont été traités dans 51 centres différents. Quatre de ces centres ont suivis 88 patients ayant participé à l'étude RODIN, soit environ 22 % de cette cohorte anglaise.

Les rFVIII les plus fréquemment administrés à ces 407 patients ont été :
- ADVATE : 172 (42%)
- KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen : 128 (31,5%)
- REFACTO : 52 (13%)
- REFACTO AF : 44 (11%)
- RECOMBINATE : 11 (2,5%)

Parmi les enfants inclus dans l'analyse principale, 29% (118/407) ont développé des inhibiteurs : 14,7% (60/407) un titre élevé et 14,3% un titre faible (58/407).

Concernant les analyses ayant évalué l'association entre la spécialité et l'incidence d'apparition des inhibiteurs, il a été mis en évidence une différence entre REFACTO AF et ADVATE ainsi qu'entre KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen et ADVATE.
Parmi les patients ayant débuté un traitement par KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen, 35,2% (45/128) ont développé un inhibiteur après une moyenne de 15 JCPA versus 24,4% (42/172) parmi ceux traités par ADVATE après une moyenne de 17,5 JCPA (p=0,04). Dans les analyses multivariées, le Hazard Ratio ajusté a été de 2,14 $IC_{95\%}$ [1,12-4,10] pour les inhibiteurs de titres élevés et de 1,75 $IC_{95\%}$ [1,11-2,76] quel que soit le titre d'inhibiteurs (> 0,6 UB/mL). Les différences étaient également significatives sans ajustement.
Les analyses ont également mis en évidence une incidence globale d'inhibiteurs supérieure avec REFACTO AF par rapport à ADVATE: aHR=2,63 $IC_{95\%}$ [1,26-5,47]. Il n'a pas été mis en évidence de différence quand seuls les inhibiteurs de titre élevé étaient pris en compte.

D'après des analyses en sous-groupe, l'incidence d'inhibiteurs a été supérieure dans le sous-groupe des patients qui appartenaient à la cohorte RODIN par rapport aux autres patients (non-RODIN) : 37,5%(33/88) versus 26,7%(85/319), p=0.05. Cette différence n'a pas été retrouvée entre ces deux sous-groupes quand l'analyse portait uniquement sur les inhibiteurs de titre élevé ou ceux de titre faible.

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 - Incidence cumulée d'inhibiteurs chez les PUPs avec une hémophilie A sévère selon le FVIII administré (Collins et al.)

	n	Analyse univariée vs ADVATE (n=172)			Analyse multivariée vs ADVATE (n=172)		
		HR	IC95%	p	aHR	IC95%	p
Tous les inhibiteurs (> 0,6 UB/mL)							
KOGENATE Bayer HELIXATE NexGen	128	**1,63**	**1,07–2,48**	**0,02**	**1,75**	**1,11–2,76**	**0,02**
RECOMBINATE**	11	2,19	0,78–6,11	0,14	1,95	0,62–6,20	0,26
REFACTO**	52	0,93	0,49–1,77	0,83	0,79	0,36–1,73	0,55
REFACTO AF	44	**1,95**	**1,08–3,52**	**0,03**	**2,63**	**1,26–5,47**	**0,01**
Titre élevé d'inhibiteurs							
KOGENATE Bayer HELIXATE NexGen	128	**1,42**	**1,09–3,59**	**0,03**	**2,14**	**1,12–4,10**	**0,02**
RECOMBINATE**	11	0,83	1,05–12,00	0,04	3,68	0,88–15,35	0,07
REFACTO**	52	1,02	0,79–3,65	0,18	1,52	0,57–4,04	0,4
REFACTO AF	44	0,87	0,26–2,94	0,82	1,28	0,33–5,00	0,72

** Facteurs VIII recombinants plus commercialisés

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées, selon que les sujets aient participé ou non à l'étude RODIN. KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen n'a pas été associé à une augmentation de l'incidence d'inhibiteurs de titre élevé par rapport à ADVATE dans ces deux sous-groupes. Concernant l'incidence de tous les inhibiteurs, les analyses multivariées ont mis en évidence une différence en défaveur de KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen uniquement dans le sous-groupe RODIN (aHR=3,58 $IC_{95\%}$ [1,25-10,27]), pas dans le sous-groupe non-RODIN (aHR=1,64 $IC_{95\%}$ [0,94-2,87]).
Les effectifs analysés ont été globalement faibles : 69 patients dans le sous-groupe RODIN dont 21 traités par KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen et 231 dans le sous-groupe non-RODIN dont 107 traités par KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen.

4.2.3 Données de la cohorte canadienne : étude de Vézina et al.[26]

L'étude de Vézina et al. avait pour objectif d'évaluer l'incidence cumulée d'inhibiteurs dans une cohorte de PUPs atteints d'hémophilie A sévère au Canada, de comparer la distribution des facteurs de risque entre les différents concentrés de FVIII utilisés et d'identifier les facteurs de risque d'apparition d'inhibiteurs.

Au Canada, tous les sujets avec une hémophilie A sévère sont traités dans l'un des 26 centres de traitement de l'hémophilie. Une enquête a été réalisée auprès de tous ces centres, via un questionnaire, afin de recueillir les données portant sur les patients atteints d'hémophilie A sévère (FVIII < 0,01 UI/ml) nés entre le 1er septembre 2005 et le 31 août 2010 et suivis jusqu'au 31 décembre 2012.

Les dosages d'inhibiteurs étaient effectués localement, à une fréquence déterminée par chacun des centres. Un titre était considéré positif si ≥ 0,6 UB. Tous les patients avec ≥ 20 JCPA ou ayant développé un inhibiteur ont été inclus dans l'analyse.

Le test du Chi2 a été utilisé pour comparer la distribution des facteurs de risque entre les différents concentrés de FVIII. Une régression logistique inconditionnelle univariée et multivariée a été utilisée pour estimer les odds ratios.

[26] Vezina, C., M. Carcao, et al. Incidence and risk factors for inhibitor development in previously untreated severe haemophilia A patients born between 2005 and 2010. Haemophilia 2014 ;20: 771-6.

Principaux résultats
L'ensemble des centres ont répondu et seuls 18 centres suivaient des patients éligibles pour participer à cette étude. Au total, parmi les 111 patients considérés éligibles 12 n'ont pas été retenus pour l'analyse. Les motifs d'exclusion ayant été: taux initial de FVIII > 0,01 UI/ml (n = 4), patient né après la période d'étude (n = 1), patients enregistrés deux fois (n = 4), patients immigrés d'un autre pays sans information disponible sur le premier traitement (n = 2) et patient avec moins de 20 JCPA et n'ayant pas développé d'inhibiteur (n = 1).

L'âge médian à la première exposition au FVIII était de 9,5 mois. Les FVIII utilisés lors de cette première exposition étaient ADVATE (n=50), KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen (n=36), WILATE (n=11) et XYNTHA (n=2).

Dans cette cohorte, l'incidence cumulée d'inhibiteurs a été de 34% (34/99). Il s'agissait dans 71% (24/34) des cas d'inhibiteurs de titre élevé.
Il n'a pas été mis en évidence de différence de risque d'inhibiteurs entre les différents concentrés de FVIII (p=0,08). Sur cette cohorte, l'incidence des inhibiteurs a été de 36% (18/50) avec ADVATE, de 42% (15/36) avec KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen et de 50% (1/2) avec XYNTHA. Aucun des 11 patients sous WILATE n'a développé d'inhibiteurs.

4.2.4 Données du registre européen de pharmacovigilance EUHASS

Le projet EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System)[27] fait partie, avec PedNet, des registres mis en place dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR) des concentrés de facteur VIII.
Il s'agit d'un registre européen de pharmacovigilance ayant pour objectif de surveiller la tolérance des traitements indiqués dans la prise en charge de l'hémophilie et autres désordres hémorragiques héréditaires. Ce registre a été ouvert le 1er octobre 2008. A ce jour, 88 centres de l'hémophile de 29 pays (dont 6 en France) participent à la collection des données.
Tous les patients atteints d'hémophilie A suivis dans l'un des centres participants sont inclus dans le registre. Les événements surveillés sont en particulier les réactions allergiques, les inhibiteurs, les infections transmises par transfusion, les thromboses, les tumeurs ainsi que les décès. Les centres se doivent de rapporter les nouveaux cas d'inhibiteurs tous les 3 mois, par le biais d'un portail internet.
Les données collectées font l'objet d'un rapport annuel. Chaque laboratoire soutenant le registre est destinataire des données relatives à son produit, les résultats des autres produits étant anonymisés.

4.2.4.1 Données à 4 ans : publication de Fischer et al. 2015[28]

Au 31 décembre 2012, soixante-quinze centres de traitement de l'hémophilie de 26 pays européens avaient contribué au registre. A cette date, 14 901 patients avaient été inclus dans ce registre dont 6 378 avec une hémophilie A sévère (FVIII < 1 %).
L'analyse des données recueillies sur les 4 premières années (10/2008 à 12/2012) a fait l'objet d'une étude publiée qui avait pour objectif d'évaluer le risque d'apparition d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie sévère A ou B selon le concentré utilisé, aussi bien chez les PUPs que les PTPs.
La présence d'inhibiteurs était établie si deux tests consécutifs réalisés au sein du laboratoire local étaient positifs, sans confirmation auprès d'un laboratoire central. Les informations relatives aux tests de récupération de l'activité du FVIII n'étaient pas collectées.

[27] www.euhass.org
[28] Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al.; on behalf of the EUHASS participants. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. Thromb Haemost 2015 ;113:968-75

Le nombre de patients avec une hémophilie A sévère non préalablement traités (PUP) à risque de développer des inhibiteurs était établi en collectant le nombre de PUPs atteignant 50 JCPA sans apparition d'inhibiteurs. Pour les PTPs, l'incidence des inhibiteurs était exprimée en nombre de traitement-années sans inhibiteurs.
Le protocole de l'étude prévoyait notamment de comparer les incidences selon le type de concentré de FVIII (origine plasmatique ou recombinant), le type de cellule hôte de rFVIII (BHK ou CHO) et la spécialité. Concernant les PUPs atteints d'une hémophilie A sévère, une analyse de sensibilité était prévue en excluant les patients issus de centres ayant participé à l'étude RODIN.

Au total, parmi les données collectées dans le registre, 95% (113/119) des cas d'inhibiteurs rapportés chez les PUPs et 82% des cas rapportés chez les PTPs ont été retenus pour l'analyse. Les cas exclus provenaient de centres qui n'avaient pas été en mesure de confirmer les données déclarées.
D'après un calcul post-hoc, cette étude n'avait une puissance suffisante (80%, risqua α = 0,05) que pour détecter une augmentation de 50% du risque d'inhibiteurs (de 24% à 36%)

Patients hémophiles A sévères non préalablement traités (PUPs)
Parmi les PUPs atteints d'hémophilie A sévère, 108/417 ont développé des inhibiteurs au cours des 50 premiers JCPA, soit une incidence cumulée globale de 25,9% (IC95% 25,8-30,4). Ces inhibiteurs sont apparus en moyenne à l'âge de 1,3 an et à 13 JCPA.
L'incidence d'apparition des inhibiteurs a été comparable entre les FVIII d'origine plasmatique (11/51 ; 21,6% IC95% 11,3-35,3) et les FVIII recombinants (97/366 ; 26,5% IC95% 22,1-31,3).
Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les rFVIII produits à partir de cellules CHO (53/223 ; 23,8% IC95% 18,3-29,9) et ceux à partir de cellules BHK (44/143 ; 30,8% IC95% 23,3-39,0).
Après exclusion des 120 patients ayant participé à l'étude RODIN, l'incidence cumulée globale a été de 23,6% (70/297, IC95% 18,9-28,8), similaire à celle observée dans la cohorte globale.
Il n'a pas été mis en évidence de sur-risque de développer des inhibiteurs avec KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen par rapport à ADVATE dans le sous-groupe de patients inclus dans l'étude RODIN (RR=1,67 ; IC95% 0,95-2,95) ni dans le sous-groupe excluant les patients RODIN (RR=0,99 ; IC95% 0,62-1,61). En considérant l'ensemble des patients inclus, le risque relatif de développer des inhibiteurs avec KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen par rapport à ADVATE a été de 1,17 (IC95% 0,81-1,70).

Patients hémophiles A sévères préalablement traités (PTPs)
Parmi les PTPs, le taux d'inhibiteurs a été de 0,15 pour 100 traitements-années (26/17667 ; IC95% 0,10-0,22). Les inhibiteurs sont apparus entre 50 et 150 JCPA pour 11 des 26 patients. Il n'a pas été observé de différence selon l'origine du FVIII (plasmatique ou recombinante) ou le FVIII utilisé.
Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 - Registre EUHASS à 4 ans : incidence des inhibiteurs chez les PUPs et PTPs atteints d'hémophilie A sévère selon le FVIII recombinant

	PUPs			PTPs		
Concentrés	**Patients avec inhibiteurs**	**Patients totaux à risque**	**Incidence cumulée d'inhibiteurs % (IC95%)**	**Patients avec inhibiteurs**	**Traitements-années**	**Taux d'inhibiteurs (IC95%)**
ADVATE	37	141	26,2 (19,2–34,3)	5	4656	0,11 (0,03–0,25)
HELIXATE NEXGEN	12	37	32,4 (18–49,8)	1	1987	0,05 (0,00–0,28)
KOGENATE BAYER	32	106	30,2 (21,7–39,9)	6	3519	0,17 (0,06–0,37)
RECOMBINATE	1	24	4,2 (0,1–21,1)	0	251	0,00 (0,00–1,46)
REFACTO	0	6	0 (0–45,9)	4	209	1,91 (0,52–4,82)
REFACTO AF	15	52	28,8 (17,1–43,1)	3	2338	0,13 (0,03–0,37)

4.2.4.2 Rapport annuel EUHASS 5ème année

Le laboratoire a présenté les données issues du rapport annuel du rapport EUHASS pour la 5ème année. Au cours de cette 5ème année, 78 centres de 26 pays européens ont soumis les données sur 15 926 patients avec une hémophilie A, dont 6 750 une forme sévère (FVIII < 1%).

Patients hémophiles A sévères non préalablement traités (PUPs)
Au total, 28 patients PUPs hémophiles sévères ont développé des inhibiteurs en 2013 parmi les 108 patients à risque**.** L'incidence cumulée de développement d'inhibiteurs était de 25,9% (IC95% 18,0 – 35,2). Il s'agissait pour 61% des cas d'inhibiteurs de titre élevé (≥ 5 BU). L'âge médian d'apparition de l'inhibiteur était de 1,4 an et après 17 jours d'exposition.
L'incidence cumulée de développement d'inhibiteurs a été de 50,0% (IC95% 23,7-77,0) avec HELIXATE NexGen et de 33,3% (IC95% 13,3-59,0) avec KOGENATE Bayer.

Tableau 4 - Registre EUHASS 5ème année : incidence du développement d'inhibiteurs chez les PUPs hémophiles A sévères, pendant les 50 premiers jours d'exposition selon le FVIII recombinant

Concentrés	Inhibiteurs (n)	Patients à risque (n)*	% avec inhibiteurs	IC 95%
Produit A	6	34	17.6%	6.8%-34.5%
Produit B	0	0		-
Produit C	7	18	38.9%	17.3%-64.3%
Produit D	0	8	0.0%	0.0%-36.9%
Produit E (HELIXATE NexGen)	7	14	50.0%	23.7%-77.0%
Produit F (KOGENATE Bayer)	6	18	33.3%	13.3%-59.0%

* Patients à risque : patients avec inhibiteurs + patients ayant atteints les 50 jours d'exposition sans développement d'inhibiteur

Patients hémophiles A sévères préalablement traités (PTPs)
Au total, 8 patients PTPs hémophiles sévères ont développé des inhibiteurs en 2013 pour une exposition de 4368,5 patients-années. Il s'agissait pour 12,5% des cas d'inhibiteurs de titre élevé (≥ 5 BU).Le taux d'inhibiteurs était de 0,18 pour 100 patient-années de traitement (IC95% 0,08 - 0,36). L'âge médian d'apparition de l'inhibiteur était de 18,2 ans, après une médiane de 773 jours d'exposition.
L'incidence des inhibiteurs pour KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen était respectivement de 0,11 pour 100 patient-années et de 0,25 pour 100 patient-années.

Inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A non sévère
Au total, 12 patients atteints d'hémophilie A non sévère ont développé des inhibiteurs au cours de la 5ème année de l'étude EUHASS. L'incidence d'inhibiteurs était de 0,51 pour 100 patient-années (IC95% 0,25 -0,90). Les patients ont développé ces inhibiteurs à un âge médian de 42,5 ans, après 49 jours d'exposition (médiane) et avec un 1er taux d'inhibiteur de 1,9 UB (médiane).
L'incidence des inhibiteurs pour KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen était de 0,39 pour 100 patient-années et de 1,26 pour 100 patient-années respectivement.

4.2.5 Données de pharmacovigilance issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance internationales présentées dans le dernier PSUR triennal disponible (période du 01/03/2011 au 28/02/2014) ont été évaluées par le PRAC en 2014. Ce PSUR portait sur l'ensemble des concentrés de facteur VIII contenant de l'octocog alfa : HELIXATE NexGen, KOGENATE Bayer, ADVATE et RECOMBINATE. Les spécialités HELIXATE NexGen et KOGENATE Bayer étant identiques, les données de pharmacovigilance présentées sont les données cumulées de ces deux spécialités. Le rapport[29] du PRAC à l'issue de cette évaluation a été publié en octobre 2014.

[29] PRAC PSUR assessment report. Active substance: octocog alfa. Period covered by the PSUR: 01.03.2011 – 28.02.2014. EMA/PRAC/612144/2014. 9 octobre 2014.

Depuis sa commercialisation en 2000, l'exposition à HELIXATE NexGen/KOGENATE Bayer a été estimée à 142 462 patients-années, et d'environ 49 000 patients-années sur la période du PSUR.
Au cours de la période triennale, 511 événements indésirables ont été rapportés dont 36,6% (187/511) suggérant le développement d'inhibiteurs (sélection sur la base du terme développement des inhibiteurs ou des symptômes associés). Il est précisé que ces données avaient été prises en compte par le PRAC dans sa réévaluation de KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen en 2013 (conclusions en 2104).
Concernant les réactions d'hypersensibilité, autre effet d'indésirable faisant l'objet d'un suivi particulier, un total de 37 cas été rapporté sur cette période.
Un nouveau signal sur le risque cardiovasculaire a été identifié suite à la déclaration de 5 événements thromboemboliques sur cette période (3 infarctus du myocarde, un syndrome coronaire aigu et une thrombose veineuse profonde). Un suivi spécifique des événements thromboemboliques[30] devra désormais être réalisé dans les prochains PSURs et dans l'étude EUHASS.

En conclusion, le PRAC a considéré qu'au vu de ces données de pharmacovigilance le rapport bénéfice/risque de HELIXATE NexGen/KOGENATE Bayer restait positif, de même pour l'ensemble des facteurs VIII recombinants à base d'octocog alfa.

Concernant plus particulièrement le risque de survenue d'anticorps inhibiteurs, le PRAC a conclu que celui-ci restait le principal risque lié aux concentrés de facteur VIII recombinants, touchant majoritairement les patients naïfs de traitement au cours des 50 premiers jours d'exposition. Il a été considéré qu'au vu des études se poursuivant sur la base des registres européens EUHASS et PedNet (soutenues par les tous les laboratoires titulaires d'AMM de FVIII) ainsi que des multiples études observationnelles, un suivi renforcé de ce risque était déjà assuré et qu'aucune nouvelle mesure de minimisations des risques n'était nécessaire.

05 RESUME & DISCUSSION

L'efficacité du traitement substitutif de l'hémophilie A par les concentrés de FVIII n'est aujourd'hui pas remise en cause. Cette efficacité peut néanmoins être compromise par l'apparition d'anticorps inhibiteurs de l'activité du FVIII, effet indésirable du traitement le plus sévère.

Ce risque concerne préférentiellement les patients hémophiles A sévères et dans les 50 premiers jours de traitement par FVIII. Les patients préalablement traités (PTPs) sont une population à faible risque d'inhibiteurs, comme le confirme les données récentes du système de pharmaco-surveillance européen EUHASS à 4 ans qui rapportent une incidence de 0,15 pour 100 traitements-années (26/17667) chez ces patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie A.

Concernant les patients non préalablement traités (PUPs) atteints d'hémophilie A sévère, population plus particulièrement à risque d'inhibiteurs, l'étude RODIN/PedNet publiée en janvier 2013 a été la première étude à avoir suggéré une différence de risque au sein de la classe des FVIII recombinants. D'après une analyse exploratoire, le risque de survenue d'inhibiteurs était supérieur avec KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen (FVIII de 2ème génération) par rapport à ADVATE (FVIII de 3ème génération) dans cette population. Cette étude de cohorte, ayant analysé les données de 574 PUPs issus du registre européen PedNet, a conduit l'EMA à lancer une réévaluation du rapport bénéfice/risque de KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen en mars 2013.
L'analyse de l'ensemble des données disponibles a conduit le PRAC à conclure à l'absence de sur-risque de développement d'inhibiteurs avec ces FVIII par rapport aux autres FVIII recombinants chez les patients hémophiles A non préalablement traités. Il a néanmoins été demandé que soit modifié le RCP de ces spécialités, afin que soient mentionnées les données de

[30] A noter que les événements thromboemboliques font déjà l'objet d'un suivi particulier pour d'autres rFVIII.

l'étude RODIN[31] et que la fréquence de développement d'inhibiteurs soit modifiée de « fréquent » à « très fréquent ». Ces conclusions ont ensuite été entérinées par décision de la Commission européenne en février 2014.

Depuis cette réévaluation, les résultats de quatre nouvelles études observationnelles ayant comparé le risque de développer des inhibiteurs avec les différents FVIII recombinants chez les PUPs atteints d'hémophilie A sévère ont été publiées.

L'étude française de Calvez et al., a analysé les données collectées dans le cadre de la cohorte nationale du registre FranceCoag de 303 PUPs nés entre 1993 et 2013 avec une hémophilie A sévère. Au total, un inhibiteur a été diagnostiqué au cours des 75 premières journées de traitement chez 37,6% des enfants (114/303). D'après les analyses multivariées, l'incidence cumulée d'inhibiteurs n'a pas été différente selon le FVIII recombinant. S'agissant de la comparaison de KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen à ADVATE, le hazard ratio ajusté a été de 1,55 $IC_{95\%}$[0,97–2,49] pour tous les inhibiteurs (critère principal) et de 1,56 $IC_{95\%}$ [0,82–2,98] pour les inhibiteurs de titre élevé (critère secondaire). Cette cohorte n'incluait pas de patients ayant participé à l'étude RODIN.

L'étude de Collins et al. a analysé les données de 407 PUPs atteints d'une hémophilie A sévère nés entre 2000 et 2011 et suivis dans le registre national anglais. Des inhibiteurs ont été détectés chez 28,9 % (118/407) des patients suivis. Dans cette étude, KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen a été associé à un risque d'apparition d'inhibiteurs supérieur par rapport à ADVATE. Le hazard ratio ajusté a été de 2,14 $IC_{95\%}$[1,12-4,10] pour les inhibiteurs de titres élevés et de 1,75 $IC_{95\%}$[1,11-2,76] pour tous les inhibiteurs. A noter qu'il a également été mis en évidence un risque supérieur avec REFACTO AF par rapport à ADVATE, mais uniquement sur l'incidence globale des inhibiteurs (>0,6 mL/UB) : aHR=2,63 $IC_{95\%}$[1,26-5,47].

Une troisième étude de cohorte canadienne (Vézina et al. 2014) a inclus 99 PUPs hémophiles sévères nés entre 2005 et 2010, dont les données ont été collectées par le biais d'une enquête auprès des centres de traitement. Dans cette cohorte, l'incidence cumulée d'inhibiteurs a été de 34% (34/99). Il n'a pas été mis en évidence de différence de risque d'inhibiteurs entre les différents concentrés de FVIII (p=0,08).

Une quatrième publication (Fischer et al. 2015) a porté sur les données à 4 ans du registre européen de pharmacovigilance EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System). Parmi les PUPs atteints d'hémophilie A sévère ayant développé des inhibiteurs (108/417), il n'a pas été mis en évidence de différence entre les différents rFVIII. Le risque relatif de développer des inhibiteurs avec KOGENATE NexGen/HELIXATE Bayer par rapport à ADVATE a été estimé a de 1,17 (IC95% 0,81-1,70).

En parallèle de ces études, le PRAC a examiné les données de pharmacovigilance internationales relatives aux spécialités à base d'octocog alfa (KOGENATE, HELIXATE, ADVATE), recueillies sur la période du 01/03/2011 au 28/02/2014. En octobre 2014, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque restait positif, en précisant que le risque de survenue d'anticorps inhibiteurs restait le principal risque lié aux concentrés de facteur VIII recombinants, mais qu'au vu des études se poursuivant sur la base des registres européens EUHASS et PedNet ainsi que des multiples études observationnelles, un suivi renforcé de ce risque était déjà assuré et qu'aucune nouvelle mesure de minimisations des risques n'était nécessaire.

Ainsi, depuis la réévaluation du PRAC, seule l'étude sur la cohorte anglaise de Collins et al. a mis en évidence de manière statistiquement significative une incidence accrue d'inhibiteurs avec KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen par rapport à ADVATE, ce qui n'est pas le cas dans les

[31] En particulier dans le section 4.8 : « Dans une étude observationnelle, l'incidence du développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère a été de 64/183 (37,7 %) avec KOGENATE Bayer (suivi jusqu'à 75 jours d'exposition). »

autres études publiées bien que les résultats soient tous en défaveur de KOGENATE NexGen/HELIXATE Bayer (cf. tableau des résultats ci-après).

Tableau 5 –Incidence des inhibiteurs chez les PUPs avec une hémophilie A sévère : comparaison KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen versus ADVATE (analyses ajustées sauf Fischer et al.)

	n	Tous les inhibiteurs	Inhibiteurs de titre élevé
Calvez et al. [2]	303	aHR = 1,55 (0,97-2,49)	aHR = 1,56 (0,82-2,98)
Collins et al. [3]	401	**aHR = 1,75 (1,11-2,76)**	**aHR = 2,14 (1,12-4,1)**
Fischer et al.[28] (EUHASS)	417	RR = 1,17 (0,81-1,70)	-
Vézina et al.[26]	99	42% versus 36%, p=0,08	

En raison de la rareté de l'hémophilie A, toutes ces nouvelles études sont observationnelles. Les limites méthodologiques rendant leur interprétation difficiles sont multiples, en particulier l'absence de randomisation, la multiplicité des analyses sans ajustement du risque alpha, ainsi que les faibles effectifs et événements analysés.
Les connaissances sur les facteurs de risque de développement d'inhibiteurs n'ont cessé d'évoluer ces dernières années, conduisant à une modification des pratiques qu'il est difficile de prendre en compte dans ce type d'étude.
La prise en compte des différents facteurs de risque aujourd'hui identifiés dans des analyses multivariées est indispensable, ce qui n'a pas pu être réalisé dans l'étude sur le registre de pharmacovigilance EUHASS. Dans les autres études, bien que les analyses aient été ajustées, il n'est pas possible d'exclure un biais d'indication. Seule une randomisation permettrait d'éviter ce biais.

Au total, l'impact des différents biais sur les résultats de ces études n'est pas quantifiable. Il apparait donc difficile de conclure à une association entre utilisation du facteur VIII de 2ème génération KOGENATE Bayer/HELIXATE NexGen et augmentation du risque de survenue d'anticorps inhibiteurs par rapport aux autres FVIII recombinants chez les patients hémophiles A sévères non préalablement traités. Néanmoins, cette association ne peut être totalement écartée.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme. Cette prise en charge est globale et doit être adaptée à chaque patient en fonction du contexte clinique et biologique par un médecin spécialiste dans les maladies hémorragiques.

Le traitement de première intention de l'hémophilie A est substitutif et repose sur l'administration de concentrés de facteur VIII de coagulation. Selon les recommandations, ils peuvent être administrés :

- en curatif (traitement « à la demande ») lors de la survenue d'un accident hémorragique non contrôlable par les moyens hémostatiques locaux ou ne relevant pas d'un traitement par la desmopressine ou l'acide tranexamique,
- en prévention des saignements : en prophylaxie primaire chez les enfants hémophiles sévères avant l'âge de deux ans et avant la survenue de la deuxième hémarthrose, en prophylaxie secondaire (à long terme ou périodique) après la survenue de la deuxième hémarthrose, ou en cas de chirurgie ou d'actes invasifs (selon la sévérité et le risque hémorragique attendu)[8].

Place de KOGENATE Bayer et HELIXATE NexGen dans la prise en charge de l'hémophilie A
Chez les patients atteints d'une hémophilie A sévère non préalablement traités, compte tenu des incertitudes sur l'existence d'une augmentation du risque de développer des anticorps inhibiteurs avec ces concentrés de FVIII par rapport aux autres concentrés de facteurs VIII recombinants, la Commission considère que ces spécialités représentent des traitements de dernière intention qui ne doivent être utilisés qu'en cas d'urgence fonctionnelle ou vitale et en l'absence d'autres FVIII disponibles.
Pour les autres patients hémophiles A, patients non préalablement traités avec une hémophilie A modérée ou mineure et patients préalablement traités ayant accumulé au moins 75 jours de traitement, ces FVIII restent des spécialités de première intention dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

07.1 Service Médical Rendu

◗ L'hémophilie A est une maladie génétique hémorragique constitutionnelle de transmission récessive liée à l'X et résultant d'un déficit en facteur de coagulation VIII. Elle se caractérise principalement par des hémorragies articulaires (hémarthroses) et musculaire (hématomes) spontanées ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme. Cette pathologie est généralement grave, pouvant menacer le pronostic vital.

◗ Les spécialités KOGENATE Bayer sont un traitement de substitution à visée curative (traitement des saignements) ou prophylactique (obtention d'un taux résiduel suffisant pour prévenir les hémorragies spontanées ou en prévision d'une intervention chirurgicale).

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.

◗ Au vu des données cliniques actuellement disponibles, ces spécialités représentent des traitements :
- de première intention chez les patients hémophiles A préalablement traités quelle que soit la sévérité de l'hémophilie et chez les patients non préalablement traités (PUPs) atteints d'une forme mineure ou modérée d'hémophilie ;
- de dernière intention chez les patients avec une hémophilie A sévère non préalablement traités. Ces spécialités ne doivent être utilisées chez ces patients qu'en cas d'urgence fonctionnelle ou vitale et en l'absence d'autres FVIII disponibles.

◗ Il existe des alternatives médicamenteuses que sont les autres facteurs VIII recombinants ou d'origine plasmatique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités KOGENATE Bayer reste important dans l'indication « Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A ».

08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription des spécialités KOGENATE Bayer sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A ».

Annexe 1 : Modifications apportées aux sections 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP suite à l'évaluation du PRAC (ajout en gras, suppression ~~barrée~~)

	RCP du 20 avril 2012	Dernier RCP (rectificatif du 20 février 2014)
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Réactions d'hypersensibilité Comme pour tout produit d'origine protéique administré par voie intraveineuse, des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles. Les patients doivent être informés que l'apparition éventuelle d'une oppression thoracique, de sensations vertigineuses, d'une hypotension légère et de nausées pendant la perfusion peuvent constituer les signes précoces de réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques. Un traitement symptomatique et le traitement de l'hypersensibilité devront être instaurés. En cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques l'injection ou la perfusion doit être immédiatement arrêtée et les patients doivent contacter leur médecin. En cas de choc, le traitement relatif à l'état de choc devra être instauré.	~~Réactions d'h~~ Hypersensibilité ~~Comme pour tout produit d'origine protéique administré par voie intraveineuse, des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles. Les patients doivent être informés que l'apparition éventuelle d'une oppression thoracique, de sensations vertigineuses, d'une hypotension légère et de nausées pendant la perfusion peuvent constituer les signes précoces de réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques.~~ ~~Un traitement symptomatique et le traitement de l'hypersensibilité devront être instaurés. En cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques l'injection ou la perfusion doit être immédiatement arrêtée et les patients doivent contacter leur médecin. En cas de choc, le traitement relatif à l'état de choc devra être instauré.~~ **Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec KOGENATE Bayer. 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 précoces des réactions d'hypersensibilité, tels que l'urticaire, les nausées, l'urticaire généralisé, 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.**
	Anticorps (Inhibiteurs) La formation d'anticorps neutralisant (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines G dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda modifiées (UB) par ml de plasma. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé entre autre, à l'exposition au facteur VIII et aux facteurs génétiques; ce risque est le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition à l'antigène. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition. Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après	~~Anticorps~~ (Inhibiteurs) La formation d'anticorps neutralisant (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines G dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda (UB) par ml de plasma **par le test Bethesda modifié**. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé entre autre, à l'exposition au facteur VIII et aux facteurs génétiques; ce risque est le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition à l'antigène. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition. Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après

	changement d'un facteur VIII recombinant par un autre chez des patients préalablement traités présentant plus de 100 jours d'exposition et des antécédents d'inhibiteurs. Les patients traités par du facteur VIII recombinant doivent être surveillés attentivement cliniquement, et à l'aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d'inhibiteurs (voir aussi rubrique 4.8). 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. Traçabilité Dans l'intérêt des patients, il est recommandé, lorsque cela est possible, qu'à chaque administration de KOGENATE Bayer, le nom et le numéro de lot du produit soit enregistré. Présence de sodium Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon soit essentiellement du « sodium libre ».	~~changement~~ **le remplacement** d'un facteur VIII ~~recombinant~~ par un autre chez des patients préalablement traités présentant plus de 100 jours d'exposition et des antécédents d'inhibiteurs. **Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients suite à un changement de traitement afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur.** **En général, tous** les patients traités par du facteur VIII ~~recombinant~~ doivent être **attentivement** surveillés ~~attentivement cliniquement~~ **par un suivi clinique** et à l'aide de **des** tests biologiques appropriés afin de dépister le développement d'inhibiteurs ~~(voir aussi rubrique 4.8~~). **Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par la dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteurs, le traitement par facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Le suivi de tels patients doit être supervisé 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. ~~Traçabilité~~ ~~Dans l'intérêt des patients, il est recommandé, lorsque cela est possible, qu'à chaque administration de KOGENATE Bayer, le nom et le numéro de lot du produit soit enregistré.~~ Présence de sodium Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, ~~soit essentiellement du « sodium libre »~~ **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.	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 KOGENATE Bayer 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.**
4.8 Effets indésirables	L'effet indésirable le plus fréquemment observé est la formation d'anticorps neutralisants (principalement chez les patients non préalablement traités ou traités a minima). Les fréquences des effets indésirables observés avec KOGENATE Bayer sont présentées dans le tableau ci-après. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit :	**Résumé du profil de sécurité** **Une hypersensibilité ou des réactions 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 urticaire, 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.** **Les patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII. L'apparition d'inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.** ~~L'effet indésirable le plus fréquemment observé est la formation d'anticorps neutralisants (principalement chez les patients non préalablement traités ou traités a minima).~~ **Tableau récapitulatif des effets indésirables** ~~Les fréquences des effets indésirables observés avec KOGENATE Bayer sont présentées dans le tableau ci-après. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit~~ : **Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la**

fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée.

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare / fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (rapportés au cours des études cliniques chez des patients non préalablement traités et traités a minima)*	Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (rapportés chez patients préalablement traités au cours des études cliniques et au cours des études post-commercialisation)*		
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Réaction au site d'injection		Réaction fébrile liée à l'injection (pyrexie)	

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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), et très rare (< 1/10 000), ou fréquence indéterminée **(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**.

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Fréquence				
	Très fréquent	**Fré-quent**	**Peu fré-quent**	**Rare**	**Très rare / fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique	**Forma-tion d'inhibi-teurs du facteur VIII (rapportés au cours des études cliniques chez des PUPs et des MTPs)***	~~Forma-tion d'inhibi-teurs du facteur VIII (rapportés au cours des études cliniques chez des patients non préalablement traités et traités a minima)*~~	Forma-tion d'inhibi-teurs du facteur VIII (rappor-tés chez des patients préalablement traités PTPs au cours des études cliniques et au cours des études post-commercialisa-tion)*		

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

* voir la rubrique ci-dessous

Description de certains effets indésirables :

La formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Au cours des études menées avec les préparations de facteur VIII recombinant, le développement d'inhibiteurs a été principalement observé chez les patients non préalablement traités. Il convient donc de surveiller attentivement les patients, cliniquement et à l'aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d'inhibiteurs.

Au cours des études cliniques, KOGENATE Bayer a été utilisé dans le traitement des épisodes hémorragiques chez 37 patients non préalablement traités (PUPs) et 23 patients pédiatriques traités a minima (MTPs, définis comme ayant au maximum 4 jours d'exposition).

Troubles généraux et anomalie au site d'administration		Réaction au site d'injection		Réaction fébrile liée à l'injection (pyrexie)	
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

PUPs = previously untreated patients = patients non préalablement traités
PTPs = previously treated patients = patients préalablement traités
MTPs = minimally treated patients = patients traités a minima * voir la rubrique ci-dessous

Description de certains effets indésirables :
Développement d'inhibiteurs
~~La formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Au cours des études menées avec les préparations de facteur VIII recombinant, le développement d'inhibiteurs a été principalement observé chez les patients non préalablement traités. Il convient donc de surveiller attentivement les patients, cliniquement et à l'aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d'inhibiteurs.~~

~~Au cours des études cliniques, KOGENATE Bayer a été utilisé dans le traitement des épisodes hémorragiques chez 37 patients non préalablement traités (PUPs) et 23 patients pédiatriques traités a minima (MTPs, définis comme ayant au maximum 4 jours d'exposition).~~

	Cinq des 37 PUPs (14%) et 4 des 23 MTPs (17%) traités par KOGENATE Bayer ont développé des inhibiteurs : au total, 9 patients sur 60 (15%) ont développé des inhibiteurs, 6 patients sur 60 (10%) avec un titre supérieur à 10 UB et 3 patients sur 60 (5%) avec un titre inférieur à 10 UB. La médiane du nombre de jours d'exposition à l'antigène à la détection de l'inhibiteur chez ces patients était de 9 jours (extrêmes : 3 à 18 jours). Le nombre de jours moyen d'exposition dans les études cliniques était de 114 (extrême 4-478). Quatre sur cinq patients n'ayant pas atteints 20 jours d'exposition en fin d'étude ont finalement dépassé les 20 jours d'exposition au cours du suivi après l'étude, et l'un d'entre eux a développé un faible titre d'inhibiteur. Le cinquième patient a été perdu de vue. Dans les études cliniques portant sur 73 patients préalablement traités (PTP, définis comme ayant plus de 100 jours d'exposition) et suivis pendant 4 ans, aucun inhibiteur de novo n'a été observé. Dans les études post-AMM à grande échelle portant sur KOGENATE Bayer, ayant inclus plus de 1000 patients, les résultats suivants ont été observés : moins de 0,2% des PTPs ont développé des inhibiteurs de novo. Dans une sous-population définie comme ayant moins de 20 jours d'exposition à l'entrée de l'étude, moins de 11% ont développé des inhibiteurs de novo. Au cours des études, 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. Toutefois, la possibilité de réactions allergiques aux constituants, tels que les traces de	~~Cinq des 37 PUPs (14%) et 4 des 23 MTPs (17%) traités par KOGENATE Bayer ont développé des inhibiteurs : au total, 9 patients sur 60 (15%) ont développé des inhibiteurs, 6 patients sur 60 (10%) avec un titre supérieur à 10 UB et 3 patients sur 60 (5%) avec un titre inférieur à 10 UB. La médiane du nombre de jours d'exposition à l'antigène à la détection de l'inhibiteur chez ces patients était de 9 jours (extrêmes : 3 à 18 jours).~~ ~~Le nombre de jours moyen d'exposition dans les études cliniques était de 114 (extrême 4-478). Quatre sur cinq patients n'ayant pas atteints 20 jours d'exposition en fin d'étude ont finalement dépassé les 20 jours d'exposition au cours du suivi après l'étude, et l'un d'entre eux a développé un faible titre d'inhibiteur. Le cinquième patient a été perdu de vue.~~ **Le développement d'inhibiteurs a été rapporté chez des patients non préalablement traités et des patients préalablement traités (PUPs / PTPs) (voir rubrique 4.4).** **Au cours des études cliniques, KOGENATE Bayer a été utilisé dans le traitement des épisodes hémorragiques chez 37 patients non préalablement traités (PUPs) et 23 patients pédiatriques traités a minima (MTPs, définis comme ayant ≤ 4 jours d'exposition) avec un taux résiduel de FVIII:C < 2 UI/dl. Cinq des 37 PUPs (14 %) et 4 des 23 MTPs (17 %) traités par KOGENATE Bayer ont développé des inhibiteurs dans les 20 jours d'exposition. Au total, 9 patients sur 60 (15 %) ont développé des inhibiteurs. Un patient a été perdu de vue et un patient a développé un faible titre d'inhibiteurs au cours du suivi après l'étude.** **Dans une étude observationnelle, l'incidence du développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère a été de 64/183 (37,7 %) avec KOGENATE Bayer (suivi jusqu'à 75 jours d'exposition).** Dans les études cliniques portant sur 73 patients préalablement traités (PTP, définis comme ayant ~~plus de~~ **≥** 100 jours d'exposition) et suivis pendant 4 ans, aucun inhibiteur de novo n'a été observé. Dans les études **observationnelles** post-AMM à grande échelle portant sur KOGENATE Bayer, ayant inclus plus de 1000 patients, les résultats suivants ont été observés : moins de 0,2% des PTPs ont développé des inhibiteurs de novo. ~~Dans une sous-population définie comme ayant moins de 20 jours d'exposition à l'entrée de l'étude, moins de 11% ont développé des inhibiteurs de novo.~~ ~~Au cours des études, 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. Toutefois, la~~

	protéines de souris et de hamster dans la préparation, existe chez certains patients prédisposés (voir rubriques 4.3 et 4.4).	~~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)~~. **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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.**