

## FACTANE 100 UI/ml, POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE

### INTRODUCTION

Une extension d'indication a été octroyée à LFB-BIOMEDICAMENTS le 04/07/2006 pour la spécialité FACTANE 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable.

Cette extension d'indication concerne l'utilisation de cette spécialité dans le «*Traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune*». Un ajout de données cliniques concernant l'efficacité et la tolérance chez les enfants de moins de 6 ans et des précisions sur l'incidence des inhibiteurs chez les patients naïfs a également été accordé.

FACTANE contient essentiellement du facteur VIII, responsable de l'activité de coagulation. Il permet l'hémostase chez l'hémophile A. L'hémophilie A est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine du à un déficit en facteur VIII qui engendre des hémorragies profuses soit spontanément soit à la suite d'un traumatisme d'origine accidentel ou chirurgical. Le facteur VIII:C est la partie coagulante du complexe facteur VIII circulant dans le plasma. Il est associé de façon non covalente au facteur Willebrand. Le facteur VIII:C agit comme cofacteur du facteur IX afin d'activer le facteur X. Une fois activé, le facteur X convertit la prothrombine en thrombine, qui elle-même convertit le fibrinogène en fibrine, aboutissant à la formation du caillot. Le taux résiduel de facteur Willebrand (antigène) dans cette préparation est de l'ordre de 20 UI/ml.

FACTANE a remplacé en janvier 2001 le FACTEUR VIII-LFB, dont il diffère par l'ajout d'une double nanofiltration dans le procédé de purification. Un produit obtenu suivant les mêmes procédés de fabrication était commercialisé depuis 1988 sous diverses appellations, dénommé ici FVIII non nanofiltré pour plus de commodités, et approuvé en France en procédure nationale depuis le 30 Décembre 1994.

Les autres indications de FACTANE sont les suivantes :

*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.*

*Le traitement peut être poursuivi chez les patients qui développent un inhibiteur du facteur VIII (anticorps neutralisant) à un taux inférieur à 5 unités Bethesda (UB) si la réponse clinique persiste avec une augmentation du taux de facteur VIII circulant.*

*FACTANE ne contient pas de facteur Willebrand en quantité suffisante pour être utilisé seul dans la maladie de Willebrand.*

### 1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée à la partie pharmaceutique du dossier initial de FACTANE, ce qui est justifié puisque la forme pharmaceutique reste inchangée.

### 2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

De même, s'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de FACTANE, ce qui est justifié puisqu'il n'y a pas de modification de la

population cible et que la gamme des posologies recommandées ne présente pas d'impact en termes de risque d'utilisation du produit.

### 3. DONNEES CLINIQUES

Cette demande d'extension d'indication et ajout de données cliniques s'appuie sur deux rapports d'études :

- Rapport final - N°42-75-004 : Etude rétrospective de l'incidence des anticorps inhibiteurs anti-FVIII chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (FVIII<1%) non préalablement traités (PUPs) et ayant reçu Facteur VIII-LFB de 1988 à 2001 (*Traitement par induction de tolérance immune et données additionnelles sur l'immunogénicité chez des patients naïfs et sur l'efficacité chez les enfants de moins de 6 ans du FVIII*).
- Rapport intermédiaire - N° 42-99-302 : Etude post autorisation de mise sur le marché de tolérance et d'efficacité des fractions coagulantes, FACTANE, BETAFACT, WILFACTIN/WILSTART portant sur l'étude de tolérance et d'efficacité de Factane administré pour induction de tolérance immune chez des patients ayant développé un inhibiteur du FVIII.

#### 3.1. Etude prospective post-AMM FACTANE

L'analyse intermédiaire de cette étude concerne 17 patients, avec une induction de tolérance immune (ITI) chez quatre patients hémophiles sévères avec FVIII:C <1% et "forts répondeurs" (titre en inhibiteur > 5 Unités Bethesda). Tous les patients ont été traités avec des doses fortes de FVIII ( $\geq 100$  UI/kg/j) :

- deux cas concernent des adultes pour lesquels une ITI de première intention a été initiée avec FACTANE : les résultats actuels vont dans le sens d'une normalisation à moyen terme pour un patient et une normalisation obtenue avec un recul de 2 mois pour l'autre patient,
- les deux autres cas concernent un adulte et un jeune enfant chez qui FACTANE a été utilisé en ITI de deuxième intention, après échec d'une ITI par FVIII recombinant : l'absence de recul ne permet pas encore de juger les résultats.

#### 3.2 Etude rétrospective LFB

L'objectif principal de cette étude rétrospective, réalisée dans 22 centres régionaux de traitement de l'hémophilie, était d'évaluer l'immunogénicité du FVIII non nanofiltré dans la population à risque des patients PUPs : 104 patients ont été inclus dans l'analyse, dont 103 de moins de 6 ans, tous hémophiles A sévères (<1%).

Cette étude a permis de décrire les caractéristiques de la population hémophile pédiatrique française, la nature des accidents, les modalités thérapeutiques, ainsi que les résultats de sept inductions de tolérance immune (ITI) :

- 70% des patients ont reçu plus de 20 JCPA (journées cumulées en présence de l'antigène) et 51% des patients plus de 50 JCPA, avec une recherche systématique d'inhibiteur en moyenne tous les 4 mois. 5 enfants seulement étaient traités en prophylaxie.
- L'incidence cumulée d'inhibiteur calculée à 50 JCPA est de 16.7% (IC 95% : 8.9-24.5) à un nombre médian de 12 JCPA (4-43). Celle des inhibiteurs forts répondeurs (titre  $\geq 5$  UB) est de 7.2% (IC 95% : 1.6-12.7). Les facteurs de risque significatifs retrouvés sont génétiques (inversion de l'intron 22) et thérapeutiques (administration de fortes doses ( $\geq 100$  UI/kg/J)).
- Sur les 15 patients ayant développé un inhibiteur, 7 patients (3/9 faibles répondeurs et 4/5 fort répondeurs) ont bénéficié d'une ITI. Les patients forts répondeurs ont reçu une posologie au moins égale à 100 UI/kg/J en début d'ITI. Le titre au moment de l'induction était compris entre 0.9 et 14,5 UB. Le succès a été enregistré chez 5 patients sur la base d'un titre < 0.6 BU, d'une récupération et d'une demi-vie normales. Le succès est partiel chez 1 patient à 19 mois de traitement et 1 patient a changé de produit et a donc été exclu de l'analyse. Pour tous les patients évaluable, l'ITI est maintenue depuis 2 à 7 ans par l'administration de FVIII en régime prophylactique.

### 3.3 Autres études

Les résultats de l'étude rétrospective sont corroborés par ceux d'une autre étude rétrospective française (Orsini et al 2005), qui rapporte un succès de l'ITI par FACTEUR VIII-LFB et FACTANE utilisés en première intention chez 5 autres patients fort répondeurs.

Une autre communication (Lambert T 2005) fait état de 4 autres ITI conduites avec FACTANE, chez 4 patients ayant développé un inhibiteur sous FVIII recombinant. Trois des patients ont reçu FACTANE en 1<sup>ère</sup> intention, le quatrième en deuxième intention après échec d'une tentative avec un FVIII recombinant. Toutefois, le recul n'est pas suffisant pour conclure sur cette série de cas.

## 4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

L'analyse intermédiaire de l'étude prospective post-AMM rapporte l'expérience d'induction de tolérance immune avec FACTANE, FVIII de très haute pureté nanofiltré et contenant du facteur Willebrand, sur un très faible nombre de cas : les premiers résultats ont été considérés comme encourageants.

L'étude rétrospective atteste de l'efficacité du produit chez l'enfant de moins de 6 ans, aux doses usuelles établies chez les sujets âgés de plus de 6 ans. Quinze des 104 patients, non traités préalablement avec un taux de FVIII:C < 1%, ont développé un inhibiteur (14,4%) dont 5 avec un taux supérieur à 5 UB.

Dans les études rétrospectives LFB et Orsini et al, l'expérience d'ITI réalisée avec le produit chez 9 patients "forts répondeurs" a permis de montrer un taux de succès de 89%. Toutefois, on notera que, bien que les titres en inhibiteurs à l'initiation aient été < 5 UB chez 2/3 des patients, les doses utilisées dans l'étude rétrospective se sont situées dans la zone haute de la fourchette recommandée dans le RCP.

Un point a été discuté par les experts :

La très faible différence entre le FVIII non nanofiltré et FACTANE, les procédés de fabrication du produit antérieur et de l'actuel étant très voisins, autorise à considérer comme valables par extrapolation les données obtenues avec la version non nanofiltrée du FVIII. Néanmoins, il est apparu important de mentionner dans le RCP et la Notice que les données cliniques nouvelles faisant l'objet des demandes de variations actuelles ont été obtenues avec la version non nanofiltrée du FVIII LFB.

## 5. CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée à LFB-BIOMEDICAMENTS pour la spécialité FACTANE dans le « *Traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune* », ainsi qu'un avis favorable pour l'ajout de données cliniques concernant l'efficacité et la tolérance chez les enfants de moins de 6 ans et des précisions sur l'incidence des inhibiteurs chez les patients naïfs.

Cette extension d'indication et avis favorable sont justifiés par le rapport bénéfice/risque jugé favorable sur la base des résultats de l'étude rétrospective de l'incidence des anticorps inhibiteurs anti-FVIII chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (FVIII<1%) non préalablement traités (PUPs) et ayant reçu le Facteur VIII-LFB de 1988 à 2001, ainsi que de l'analyse intermédiaire de l'étude post autorisation de mise sur le marché de tolérance et d'efficacité des fractions coagulantes, FACTANE, BETAFACT, WILFACTIN/WILSTART, portant sur l'étude de tolérance et d'efficacité de FACTANE administré pour induction de tolérance immune chez des patients ayant développé un inhibiteur du FVIII.