

20 février 2014
EMA/108793/2014

Le CHMP confirme les recommandations du PRAC concernant Kogenate Bayer/Helixate NexGen

Les bénéfices restent supérieurs aux risques chez les patients non traités précédemment

Le 20 décembre 2013, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments a approuvé les recommandations antérieures concluant que les bénéfices de Kogenate Bayer et Helixate NexGen, produits dits de seconde génération contenant du facteur VIII, restent supérieurs à leurs risques chez les patients non traités précédemment, souffrant du trouble de la coagulation appelé hémophilie A, mais que les informations sur le produit de ces médicaments doivent être modifiées. Les recommandations, publiées par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence, résultaient d'un examen des médicaments qui n'a pas confirmé un risque plus élevé de développer un type d'anticorps (inhibiteurs du facteur VIII) dirigés contre ces médicaments, lors de leur comparaison avec d'autres produits contenant du facteur VIII. Les patients atteints d'hémophilie A présentent un déficit en facteur VIII, qui leur est administré pour permettre une coagulation normale de leur sang.

L'examen du PRAC a été mené à la suite de l'obtention des résultats d'une étude (l'étude RODIN/PedNet¹) menée chez des enfants non traités précédemment et souffrant d'hémophilie A, qui ont reçu différents produits contenant du facteur VIII, ainsi que de données préliminaires du registre EUHASS (*European Haemophilia Safety and Surveillance System*). Environ un tiers de l'ensemble des enfants inclus dans l'étude RODIN ont développé des inhibiteurs du facteur VIII dirigés contre leur médicament, ce qui diminue le bénéfice et augmente la probabilité de saignement. Ce risque est connu pour tous les produits contenant du facteur VIII, mais les auteurs de l'étude ont conclu que les enfants ayant reçu des produits dits recombinants de seconde génération contenant du facteur VIII pleine longueur, tels que Kogenate Bayer ou Helixate NexGen, présentaient une probabilité plus élevée de développer des anticorps que ceux ayant reçu un produit recombinant de troisième génération. Il n'a pas été observé d'augmentation de la formation d'inhibiteurs avec d'autres produits recombinants ou dérivés du plasma contenant du facteur VIII.

Après examen des données actuellement disponibles sur le développement d'inhibiteurs chez des patients non traités précédemment, le PRAC a estimé que ces données n'étaient pas la conclusion selon laquelle Kogenate Bayer ou Helixate NexGen étaient associés à un risque accru de développer des

¹ Gouw SC, et al; PedNet and RODIN Study Group. *Factor VIII products and inhibitor development in severe haemophilia A*. N Engl J Med 2013; 368: 231-9.

inhibiteurs du facteur VIII, par comparaison avec d'autres produits. Bien que les mesures existantes de minimisation de tous les risques que présente l'utilisation des produits aient été jugées appropriées tant pour Kogenate Bayer que pour Helixate NexGen et qu'elles doivent être maintenues, le PRAC a recommandé que les informations sur les produits soient actualisées pour refléter les résultats de l'étude RODIN.

Le CHMP a examiné les recommandations du PRAC et est convenu par consensus qu'elles devaient être mises en œuvre. L'avis du CHMP a ensuite été transmis à la Commission européenne, qui l'a approuvé et a adopté une décision juridiquement contraignante dans l'ensemble de l'UE, le 20 février 2014.

Informations destinées aux patients

- L'hémophilie A est un trouble hémorragique héréditaire dû à un déficit en facteur VIII, qui est nécessaire pour la coagulation normale du sang. Non traité, le déficit en facteur VIII provoque des problèmes de saignement, notamment dans les articulations, les muscles et les organes internes, susceptibles de causer de graves lésions.
- Différentes formes de facteur VIII sont disponibles comme médicaments pour remplacer le facteur de coagulation manquant. Une étude menée chez des patients souffrant d'hémophilie A et n'ayant pas reçu de traitement précédemment, visant à comparer plusieurs de ces facteurs, semblait montrer que les patients ayant reçu Kogenate Bayer ou Helixate NexGen (produits pleine longueur de seconde génération) avaient une probabilité plus élevée de développer des anticorps que les patients ayant reçu un autre facteur VIII (un produit de troisième génération). Ces anticorps (inhibiteurs du facteur VIII) diminuent l'efficacité du médicament et augmentent la probabilité de saignement.
- Cependant, après évaluation de toutes les preuves, y compris celles issues de cette étude, il n'y a pas suffisamment d'éléments étayant une réelle différence entre les produits. Les bénéfices du traitement par Kogenate Bayer ou Helixate NexGen restent supérieurs à leurs risques chez les patients non traités précédemment.
- L'utilisation des produits peut se poursuivre conformément aux recommandations. Toutefois, les informations sur les produits ont été actualisées afin de refléter les résultats de l'étude et de garantir que les professionnels des soins de santé qui traitent des patients souffrant d'hémophilie A en ont connaissance.

Informations destinées aux professionnels des soins de santé

- 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.
- La prescription et l'utilisation de Kogenate Bayer et Helixate NexGen peuvent se poursuivre, le cas échéant, pour la prise en charge de l'hémophilie A. Les mesures existantes de minimisation des risques sont jugées appropriées et doivent être maintenues.
- De plus, les informations sur le produit pour Kogenate Bayer et Helixate NexGen ont été actualisées de manière à refléter les résultats de l'étude RODIN/PedNet. La fréquence de développement d'inhibiteurs chez des patients non traités précédemment a été modifiée conformément aux preuves actuelles disponibles et établie à «très fréquent».

Les recommandations de l'Agence sont fondées sur les résultats de l'étude RODIN/PedNet, sur les données préliminaires issues du registre EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance System*) et sur toutes les données disponibles présentées provenant d'essais cliniques, d'études d'observation et de la littérature publiée, ainsi que sur les données de qualité de Kogenate Bayer et Helixate NexGen concernant leur risque potentiel de développement d'inhibiteurs chez des patients non traités précédemment (PNTp).

- L'étude RODIN/PedNet a initialement suscité des inquiétudes concernant un risque potentiellement accru de développement d'inhibiteurs du facteur VIII avec des produits de seconde génération contenant du facteur VIII pleine longueur. Il s'agit d'une étude d'observation qui visait à examiner le développement d'inhibiteurs chez des patients non traités précédemment (PNTp) et présentant une hémophilie A sévère, qui recevaient des produits recombinants ou dérivés du plasma contenant du facteur VIII. Dans cette étude, l'incidence du développement d'inhibiteurs se situait entre 28,2 % et 37,7 % pour l'ensemble des produits. Chez les patients ayant reçu Kogenate Bayer ou Helixate NexGen, l'incidence du développement d'inhibiteurs était de 64/183 (37,7 %), lorsque les patients étaient suivis sur une période allant jusqu'à 75 jours d'exposition, parmi lesquels 40 présentaient un titre élevé d'inhibiteur (25,2 %). Une analyse post-hoc de l'étude a montré que les PNTp présentant une hémophilie A sévère ayant reçu Kogenate Bayer étaient davantage susceptibles de développer des inhibiteurs par rapport à ceux ayant reçu un autre facteur VIII antihémophilique recombinant (rapport de risque ajusté: 1,60; IC à 95 %: 1,08 - 2,37).
- Cependant, lorsque toutes les données disponibles étaient prises en compte, elles étaient en concordance avec l'expérience clinique générale, selon laquelle les plupart des inhibiteurs se développaient au cours des 20 premiers jours d'exposition et les produits contenant du facteur VIII ne différaient pas les uns des autres en termes de développement d'inhibiteurs chez les PNTp.
- Des données de qualité présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché indiquaient également que les caractéristiques biophysiques et biochimiques de Kogenate Bayer et Helixate NexGen n'avaient pas changé de façon significative depuis l'autorisation de mise sur le marché initiale.

Plus d'informations sur le médicament

Kogenate Bayer et Helixate NexGen sont des médicaments identiques, autorisés dans l'ensemble de l'Union européenne (UE) le 4 août 2000. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour les deux médicaments est la même société, à savoir Bayer Pharma AG.

Kogenate Bayer et Helixate NexGen sont connus comme étant des produits de seconde génération contenant du facteur VIII. Ils contiennent une forme de facteur VIII, dénommée octocog alfa, produite à l'aide d'une méthode appelée «technique de l'ADN recombinant»: le facteur VIII est fabriqué par des cellules dans lesquelles a été introduit un gène (de l'ADN), qui les rend capables de produire le facteur de coagulation. L'octocog alfa présent dans ces produits a la même structure que le facteur VIII naturel («pleine longueur»). Ces produits sont utilisés en substitution du facteur VIII manquant chez les patients souffrant d'hémophilie A, un trouble hémorragique héréditaire. Non traité, le déficit en facteur VIII provoque, chez ces patients, des problèmes de saignement, notamment dans les articulations, les muscles et les organes internes, susceptibles de causer des lésions sévères.

D'autres produits contenant différentes formes de facteur VIII sont disponibles et peuvent être utilisés de façon similaire. Ils peuvent être extraits de sang humain («dérivés du plasma»), synthétisés sous

forme de produits recombinants pleine longueur avec différents degrés d'exposition à d'autres protéines dérivées du sang (de première, seconde ou troisième génération) ou peuvent contenir une forme recombinante raccourcie, mais toujours active, de la molécule facteur VIII.

Plus d'informations sur la procédure

L'examen de Kogenate Bayer et Helixate NexGen a débuté le 5 mars 2013, à la demande de la Commission européenne, au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

Un examen de ces données a d'abord été réalisé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Les recommandations du PRAC ont été envoyées au comité des médicaments à usage humain (CHMP), chargé de toutes les questions concernant les médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis final de l'Agence. L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui l'a approuvé et a adopté une décision finale juridiquement contraignante, valide dans l'ensemble de l'UE, le 20 février 2014.

Contacter nos attachés de presse

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tél. +44 (0)20 7418 8427

Courriel: press@ema.europa.eu