

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Le CHMP a examiné la recommandation du PRAC, datée du 5 décembre 2013, concernant la procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Kogenate Bayer et Helixate NexGen.

Résumé général de l'évaluation scientifique de Kogenate Bayer et Helixate NexGen

Kogenate Bayer et Helixate NexGen sont des facteurs VIII anti-hémophiliques humains recombinants (octocog alfa) pleine longueur produits par des cellules de rein de hamster nouveau-né (BHK). Kogenate Bayer/Helixate NexGen sont indiqués dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficiency congénitale en facteur VIII). Ces produits ont été approuvés dans l'Union européenne le 4 août 2000.

Le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur FVIII est la complication la plus importante du traitement substitutif de l'hémophilie A. Ces anticorps inactivent l'activité pro-coagulante du facteur FVIII et inhibent la réponse du patient au traitement substitutif par le facteur FVIII qui peut conduire à des hémorragies et à des séquelles mettant la vie en danger.

En 2006, une réunion d'experts de l'EMA¹ sur les facteurs FVIII et le développement d'inhibiteurs a conclu qu'il était nécessaire de se fixer comme objectif à long terme de collecter des données cliniques comparables sur l'immunogénicité des facteurs FVIII recombinants et d'origine plasmatique. Dès lors, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) de Kogenate Bayer et Helixate NexGen a apporté son soutien à deux registres européens:

- le registre RODIN (Research of Determinants of Inhibitor development)/PedNet; et
- le registre EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System).

Ces deux registres faisaient partie du plan de gestion des risques (PGR) des produits respectifs.

Les résultats de l'étude RODIN/PedNet (S. C. Gouw *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 368, 231 (2013)) ont été rendus publiques et semblaient indiquer que Kogenate Bayer/Helixate NexGen sont associés à un risque accru de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités (PNPT) par comparaison avec un autre facteur VIII anti-hémophilique recombinant, après ajustement des facteurs de confusion.

L'institut fédéral des vaccins et des biomédicaments (Allemagne) a informé la Commission de ses observations le 1^{er} mars 2013. Par conséquent, la Commission européenne (CE) a lancé une procédure selon l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé à l'Agence d'évaluer les données disponibles et leur impact sur le rapport bénéfice/risque des médicaments concernés, et d'émettre un avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Sécurité clinique

Le TAMM a fourni des données sur les études d'observation susmentionnées concernant le risque de développement d'inhibiteurs chez les PNPT recevant des facteurs FVIII, notamment Kogenate Bayer/Helixate NexGen. Des résultats à jour issus du registre EUHASS ont également été fournis.

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf

Le TAMM a également soumis des données provenant d'essais cliniques interventionnels et de six études d'observation, qui portaient sur la sécurité et l'efficacité de Kogenate Bayer/Helixate NexGen chez les patients souffrant d'hémophilie A, y compris les études 200021EU et 100074US chez les PNPT et les patients traités à minima (PTAM). Ces études ont été soit commandées soit prises en charge par le TAMM.

Enfin, afin d'étayer les données cliniques susmentionnées, le TAMM a fourni des données qualitatives concernant le processus de fabrication de Kogenate Bayer et Helixate Nexgen.

L'efficacité de Kogenate Bayer/Helixate NexGen est reconnue et le PRAC a examiné les données relatives au développement d'inhibiteurs chez les PNPT et les PTAM.

- Études d'observation

Étude RODIN/PedNet

L'objectif de l'étude RODIN/Pednet était d'examiner le développement d'inhibiteurs chez les PNPT souffrant d'hémophilie A grave recevant des facteurs FVIII recombinants ou d'origine plasmatique. Dans cette étude, l'incidence du développement d'inhibiteurs était comprise entre 28,2 % et 37,7 % pour tous les facteurs FVIII. Chez les patients recevant Kogenate Bayer/Helixate NexGen, 64 sur 183 ont développé un inhibiteur (37,7 %), dont 40 présentaient un titre élevé d'inhibiteur (25,2 %).

Une analyse post-hoc de l'étude RODIN a montré que les PNPT souffrant d'hémophilie A grave recevant Kogenate Bayer étaient plus susceptibles de développer des inhibiteurs que ceux recevant un autre facteur VIII anti-hémophilique recombinant (rapport de risque ajusté: 1,60; IC à 95 %: 1,08 - 2,37).

Étude EUHASS

L'étude EUHASS a été établie en 2008 comme un système de compte rendu des événements indésirables pour les patients souffrant de troubles hémorragiques héréditaires, y compris l'hémophilie A, en Europe.

Le PRAC a examiné les données préliminaires datant de 3 ans. De plus, le PRAC a pris note d'une mise à jour des données EUHASS en cours, et les résultats ont montré une incidence d'inhibiteurs pour Kogenate Bayer et Helixate Nexgen comparable aux autres produits: alors qu'aucun ajustement des facteurs de risque connus de développement d'inhibiteurs n'a pu être effectué du fait de la conception de l'étude, le PRAC a noté que les intervalles de confiance à 95 % des estimations ponctuelles de l'incidence d'inhibiteurs chez les PNPT se chevauchaient fortement entre différents produits.

- Essais cliniques commandés et pris en charge par le TAMM

Les centres d'hémophilie de l'Europe de l'Ouest et les principaux centres d'hémophilie de l'Amérique du Nord ont recruté un total de 60 PNPT/PTAM ne présentant pas d'inhibiteurs préexistants dans deux études (200021EU et 100074US).

Ces deux études interventionnelles ont été effectuées en tant qu'essais non contrôlés prospectifs pour le traitement des épisodes hémorragiques chez 37 PNPT et 23 PTAM présentant un taux résiduel de facteur FVIII C < 2 IU/dl. 5 des 37 (14 %) PNPT et 4 des 23 (17 %) PTAM traités par Helixate NexGen ont développé des inhibiteurs en 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'inhibiteur au cours du suivi postérieur à l'étude.

Dans une étude d'observation, l'incidence du développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités souffrant d'hémophilie A grave était de 64/183 (37,7 %) avec Helixate NexGen (suivis jusqu'à 75 jours d'exposition).

- Données qualitatives

À l'appui des données cliniques susmentionnées, le TAMM a fourni des informations concernant le processus de fabrication (à savoir, conditions de croissance, purification) de Kogenate Bayer/Helixate Nexgen et a examiné tout changement ayant eu lieu depuis les études 200021EU et 100074US.

Dans ce contexte, le PRAC a noté que l'activité de Kogenate Bayer et Helixate Nexgen est étiquetée sur la base d'un test de coagulation en un temps, conformément à la documentation qualitative approuvée relative au produit, et non sur la base du test chromogène tel que prévu par la Pharmacopée européenne.

Selon le TAMM, depuis les autorisations de mise sur le marché, 42 changements ont été apportés au processus de fabrication de Kogenate Bayer. Neuf de ces changements ont eu une incidence sur la formation d'inhibiteurs.

Cependant, les données présentées par le TAMM indiquent qu'aucun changement significatif, qui aurait pu augmenter le risque de développement d'inhibiteurs au cours du temps, n'a été observé dans les modifications post-traductionnelles, le profil d'agrégation, l'activité spécifique ou les excipients depuis l'autorisation de mise sur le marché de Kogenate Bayer.

Le PRAC a noté que tous les paramètres répondaient aux spécifications et qu'il n'y a pas de corrélation entre les changements et l'incidence d'inhibiteurs.

- Conclusions

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 (PNPT) et les patients traités à minima (PTAM).

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 PNPT.

En outre, à la demande du PRAC, le TAMM 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) 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 PNPT 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 «*courante*» par «*très courante*» relatif à la fréquence de développement d'inhibiteurs chez les PNPT 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 TAMM 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.

Rapport bénéfice / risque

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de Kogenate Bayer et Helixate NexGen, indiqués dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficience congénitale en facteur VIII), demeure favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit convenues.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que:

- le PRAC a examiné la procédure formée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Kogenate Bayer et Helixate NexGen;
- 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 et les données qualitatives sur Kogenate Bayer et Helixate NexGen concernant son risque potentiel de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités (PNPT);
- le PRAC a noté que l'efficacité de Kogenate Bayer/Helixate NexGen n'est pas remise en question et, sur la base des données disponibles, a conclu que les résultats actuels 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 PNPT souffrant du trouble hémorragique qu'est l'hémophilie A;
- le PRAC a toutefois considéré qu'il convient de modifier dans la section 4.8 du SmPC le qualificatif «*courante*» par «*très courante*» relatif à la fréquence de développement d'inhibiteurs chez les PNPT et a également recommandé la mise à jour des informations sur le produit afin d'inclure les résultats les plus récents tirés de l'étude RODIN;

le PRAC a, par conséquent, conclu que le rapport bénéfice/risque de Kogenate Bayer et Helixate NexGen, indiqués dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficience congénitale en facteur VIII), demeure favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit convenues.

Avis du CHMP

Conformément aux dispositions de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, le CHMP, après examen de la recommandation du PRAC datée du 5 décembre 2013, est d'avis que les autorisations de mise sur le marché de Kogenate Bayer et Helixate NexGen doivent être modifiées comme le recommande le PRAC. Les modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice, sont exposées aux annexes I et III.