



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 novembre 2011
EMA/888548/2011
EMA/H/C/002200

Questions et réponses

Retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Kalbitor (écallantide)

Le 11 novembre 2011, Dyax s.a. a officiellement notifié au comité des médicaments à usage humain (CHMP) son souhait de retirer sa demande d'autorisation de mise sur le marché pour Kalbitor, destiné au traitement des symptômes des crises aiguës d'angioedème héréditaire.

Qu'est-ce que Kalbitor?

Kalbitor est un médicament qui contient le principe actif écallantide. Il devait être disponible sous la forme de solution injectable.

Dans quel cas Kalbitor devait-il être utilisé?

Kalbitor devait être utilisé pour le traitement des symptômes des crises d'angioedème héréditaire. Les patients atteints d'angioedème héréditaire ont des crises de gonflement pouvant survenir dans n'importe quelle partie du corps, par exemple, au niveau du visage, des membres, de l'intestin et de la gorge, provoquant une gêne et des douleurs et parfois, en cas de crises touchant la gorge, une difficulté à respirer.

Kalbitor a été désigné comme étant un «médicament orphelin» (médicament utilisé pour des maladies rares), le 18 décembre 2002, pour le traitement de l'angioedème.

Comment Kalbitor doit-il agir?

Le principe actif de Kalbitor, l'écallantide, bloque une enzyme dans le sang appelée «kallibréine».

La kallibréine fait partie d'un réseau complexe de protéines (appelé système kallibréine-kinine), qui exerce plusieurs effets dans le corps, dont l'un induit une augmentation des taux d'une protéine appelée bradykinine qui provoque un élargissement des vaisseaux sanguins et une fuite de liquide



dans les tissus environnants. Cette fuite de liquides provoque les crises de gonflement observées dans l'angioedème. En bloquant les actions de la kallibréine, Kalbitor est censé contribuer à la réduction du gonflement et des symptômes d'angioedème qui y sont liés.

L'écallantide contenu dans Kalbitor est produit par une méthode appelée «technique de l'ADN recombinant». Cela signifie qu'il est fabriqué par une cellule ayant reçu un gène (ADN) qui la rend apte à le produire.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

Les effets de Kalbitor ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'homme.

La société a présenté les résultats de deux études principales menées chez des patients âgés de 10 ans et plus, atteints d'angioedème héréditaire. Il y avait 72 patients dans l'une des études et 96 patients dans l'autre. Les patients ont été traités soit par Kalbitor soit par un placebo (un traitement fictif) dans les 8 heures qui ont suivi une crise. Les patients considérés comme présentant un risque de blocage des voies aériennes ont reçu des traitements complémentaires, en cas de besoin.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était basé sur l'amélioration des symptômes des patients après quatre heures. D'autres mesures comprenaient le temps nécessaire pour soulager la crise.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande a été retirée après le «jour 181». Cela signifie que le CHMP avait évalué la documentation présentée par la société et établi une liste de questions. Après l'évaluation par le CHMP des réponses apportées par la société à la dernière série de questions lors d'une explication orale, certains sujets demeuraient en suspens.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données et de la réponse de la société aux listes de questions du CHMP, au moment du retrait, le CHMP avait des réserves et estimait à ce stade que Kalbitor n'aurait pas pu être approuvé.

Le CHMP avait des réserves concernant des réactions d'hypersensibilité, qui ont été observées à une fréquence plus élevée chez les patients sous Kalbitor. Les réactions d'hypersensibilité surviennent quand le système immunitaire du corps réagit contre un médicament et comprennent des réactions couramment appelées réactions allergiques. Le CHMP avait également des réserves concernant l'efficacité des doses proposées chez les patients plus lourds.

Par conséquent, au moment du retrait de la demande, l'avis du CHMP était que les bénéfices de Kalbitor n'étaient pas supérieurs à ses risques.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

La lettre de retrait de la société notifiant à l'Agence le retrait de la demande est disponible sous l'onglet «*All documents*».

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation compassionnelle?

La société a indiqué au CHMP que le retrait n'aura aucune conséquence pour les patients inclus dans des essais cliniques.

Le résumé de l'avis du comité des médicaments orphelins relatif à Kalbitor est disponible sur le site web de l'Agence: ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation.