



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 septembre 2013
EMA/422612/2012 rev1
EMA/H/A-31/1267

Questions et réponses relatives à l'examen des médicaments antifibrinolytiques (l'aprotinine, l'acide aminocaproïque et l'acide tranexamique)

Résultats d'une procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

Le 14 février 2012, l'Agence européenne des médicaments a terminé un examen des médicaments antifibrinolytiques aprotinine, acide aminocaproïque et acide tranexamique. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu que les bénéfices de ces médicaments sont supérieurs à leurs risques et a recommandé que la suspension de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de l'aprotinine, en vigueur depuis 2008 dans l'ensemble de l'UE, soit levée. Le CHMP a exposé les conditions de la réintroduction des médicaments à base d'aprotinine sur le marché et a également émis des recommandations sur l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'acide tranexamique.

Le 19 juin 2012, suite à un réexamen, le CHMP a confirmé ses conclusions initiales mais a décidé de retirer l'obligation de présenter une étude pharmacocinétique sur l'acide tranexamique. Le CHMP a été informé des études pharmacocinétiques en cours qui doivent être finalisées et évaluées par les autorités nationales.

Qu'est-ce qu'un antifibrinolytique?

Les antifibrinolytiques sont des médicaments utilisés pour prévenir les pertes de sang excessives. Ils sont utilisés depuis plusieurs décennies chez les patients subissant certaines opérations dentaires ou chirurgicales ainsi que chez d'autres patients présentant un risque de complications hémorragiques.

Les antifibrinolytiques agissent en empêchant la fibrinolyse, le processus naturel par lequel les caillots sanguins sont dissous. Ils agissent en réduisant l'activité d'une enzyme appelée plasmine qui est responsable de la dégradation des fibres des caillots sanguins. Chez les patients présentant un risque d'hémorragie importante, les antifibrinolytiques permettent d'éviter la dissolution trop rapide des caillots sanguins, contribuant ainsi à réduire les pertes sanguines.



L'acide aminocaproïque et l'acide tranexamique sont les antifibrinolytiques couramment utilisés au sein de l'UE. L'aprotinine a été approuvée dans plusieurs pays de l'UE pour les patients subissant un pontage coronarien mais a été suspendue dans l'UE par la Commission européenne en février 2008.

Quelles étaient les raisons de l'examen des antifibrinolytiques?

Le 5 novembre 2007, l'autorité allemande de réglementation des médicaments (BfArM) a suspendu les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de l'aprotinine en Allemagne. Cette décision était motivée par les premiers résultats d'une étude (l'étude BART) qui a montré une augmentation des décès 30 jours après une chirurgie cardiaque chez les patients ayant reçu de l'aprotinine par rapport aux patients ayant reçu d'autres traitements antifibrinolytiques (acide aminocaproïque et acide tranexamique). La suspension en Allemagne a conduit à un examen dans l'ensemble de l'UE par le CHMP qui a recommandé la suspension de l'aprotinine dans toute l'Union européenne le 21 novembre 2007.¹ Au moment de sa recommandation, le CHMP avait envisagé un examen ultérieur une fois que les données finales de l'étude BART seraient disponibles.

L'examen actuel du CHMP a été initié à la demande de l'agence allemande des médicaments afin de prendre en compte de nouvelles données et analyses de l'étude BART et d'autres sources devenues disponibles depuis 2007. Le 12 mars 2010, l'agence allemande des médicaments a demandé au CHMP de réaliser une évaluation complète des bénéfices démontrés par l'aprotinine et des risques associés à son utilisation, ainsi que ceux de l'acide aminocaproïque et de l'acide tranexamique, et d'émettre un avis sur leur autorisation dans l'UE.

Quelles données ont été examinées par le CHMP?

Le CHMP a examiné les données de l'étude BART, y compris les données et les analyses supplémentaires qui sont devenues disponibles à partir de 2007. Le comité a également examiné les données d'autres études cliniques, de la littérature publiée, des signalements spontanés d'effets indésirables et les données soumises par les entreprises qui commercialisent des antifibrinolytiques. Au cours de l'examen, le CHMP a consulté un groupe scientifique consultatif, constitué d'experts dans le domaine des troubles cardiovasculaires et hémorragiques.

Quelles sont les conclusions du CHMP?

Le CHMP a réexaminé sa précédente recommandation sur l'aprotinine, en tenant compte des nouvelles informations provenant de l'étude BART. De nouvelles analyses ont révélé des lacunes dans la manière dont l'étude a été réalisée, ce qui remet en cause les conclusions précédentes. La façon dont des traitements anticoagulants supplémentaires (tels que l'héparine) ont été utilisés dans l'étude était incompatible et parfois inappropriée, et cela a pu contribuer à l'enregistrement de taux de décès supérieurs à ceux attendus chez les patients recevant de l'aprotinine. Des problèmes ont également été relevés concernant la façon dont les données de certains patients ont été exclues des analyses initiales et le manque de contrôle approprié des médicaments anticoagulants que les patients prenaient.

Les résultats de l'étude BART n'ont pas été reproduits dans d'autres études, et lorsque les données de plusieurs études (excepté l'étude BART) ont été analysées conjointement, les résultats n'ont pas démontré que l'aprotinine est associée à un risque plus grand de décès par rapport à d'autres antifibrinolytiques. Le CHMP a donc conclu que les bénéfices de l'aprotinine sont supérieurs à ses risques chez les patients subissant un pontage coronarien isolé (non combiné à une autre chirurgie

¹ [Questions et réponses sur la suspension de l'aprotinine](#)

cardiaque) qui sont pris en charge de manière appropriée, et a recommandé que la suspension de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base d'aprotinine dans l'UE soit levée pour cette indication révisée.

Le CHMP a également recommandé d'apporter d'importantes modifications aux informations de prescription des médicaments à base d'aprotinine, notamment de restreindre leur utilisation à la chirurgie de pontage coronarien isolé chez les adultes à risque élevé de perte sanguine majeure et d'inclure un avertissement concernant le risque d'administrer aux patients une trop petite quantité d'héparine («sous héparinisation»). Par ailleurs, le CHMP a conseillé de procéder à un examen minutieux des bénéfices et des risques de l'aprotinine, et de tenir compte de la disponibilité de traitements alternatifs. Un registre sera mis en place dans l'UE afin de contrôler l'utilisation de l'aprotinine, et le CHMP a approuvé un plan de gestion des risques pour les médicaments à base d'aprotinine.

Les informations de prescription modifiées sur les médicaments à base d'aprotinine, destinées aux médecins figurent [ici](#).

L'examen du CHMP sur l'acide aminocaproïque et l'acide tranexamique, qui sont actuellement disponibles sur le marché de l'UE, n'a révélé aucun nouveau problème de sécurité. Ces médicaments étant autorisés depuis les années 1960, le CHMP a examiné les éléments disponibles sur leurs bénéfices dans différentes affections et a émis des recommandations pour harmoniser les affections pour lesquelles ces médicaments doivent être utilisés dans l'UE.

Les informations de prescription modifiées sur l'acide aminocaproïque, destinées aux médecins figurent [ici](#). Les informations modifiées sur l'acide tranexamique figurent [ici](#).

Quelles sont les recommandations qui s'adressent aux patients et aux prescripteurs?

- Dès que l'aprotinine sera de nouveau disponible, il est conseillé aux prescripteurs de prendre note de l'indication révisée et de suivre au pied de la lettre les conseils de prescription mis à jour.
- Un registre sera mis en place dans l'UE afin de contrôler le profil d'utilisation de l'aprotinine. Des informations sur les modalités d'utilisation du registre seront envoyées aux prescripteurs.
- Les prescripteurs doivent suivre les nouvelles recommandations harmonisées pour l'utilisation de l'acide aminocaproïque et de l'acide tranexamique.
- Pour toutes questions, les patients sont invités à s'adresser à leur médecin ou à leur pharmacien.

Le comité a convenu avec les entreprises qui commercialisent ces médicaments d'envoyer une lettre aux professionnels de la santé concernés dans l'UE, expliquant les modifications apportées aux informations de prescription.

La Commission européenne a adopté une décision relative à l'acide aminocaproïque le 10 octobre 2012

La Commission européenne a adopté une décision relative à l'acide tranexamique le 10 octobre 2012

La Commission européenne a adopté une décision relative à l'aprotinine le 18 septembre 2013