



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 février 2014
EMA/108603/2014

L'acipimox à n'utiliser qu'en complément ou alternative à un traitement visant à réduire des taux élevés de triglycérides

Le CMD(h) approuve la recommandation du PRAC

Le 18 décembre 2013, le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMD(h))¹ a confirmé à la majorité que les médicaments contenant de l'acipimox doivent faire l'objet d'une modification de leurs autorisations de mise sur le marché, afin d'assurer qu'ils ne sont utilisés dans l'ensemble de l'Union européenne qu'en complément ou alternative pour les hyperlipoprotéïnémies de type IIb et de type IV, maladies auxquelles est associée une hypertriglycéridémie (taux élevés de triglycérides, un type de graisses, dans le sang), avec ou sans augmentation du cholestérol. Les médicaments contenant de l'acipimox doivent être utilisés lorsque des changements de mode de vie, notamment de régime alimentaire et de pratique d'activités physiques, et un traitement par d'autres médicaments ne sont pas adaptés.

Ces recommandations ont été formulées initialement par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments, lors de sa réunion du 5 au 8 novembre 2013. La raison initiale de l'examen de l'acipimox a été la vaste étude HPS2-THRIVE portant sur l'effet à long terme de l'association de l'acide nicotinique (une substance apparentée à l'acipimox) avec un autre médicament, le laropirant, dans le traitement des troubles lipidiques. L'étude a montré que l'ajout de cette association au traitement par des statines (une autre classe de médicaments utilisés pour le traitement des troubles lipidiques) n'apportait pas de bénéfices supplémentaires en matière de réduction du risque d'événements vasculaires majeurs, tels que crise cardiaque et accident vasculaire cérébral, mais entraînait une fréquence plus élevée d'effets indésirables non fatals mais graves. En conséquence, l'Agence européenne des médicaments a recommandé la suspension des médicaments contenant l'association d'acide nicotinique et de laropirant dans l'ensemble de l'UE². L'acipimox étant apparenté à l'acide nicotinique et commercialisé pour les troubles lipidiques dans l'UE, son rapport bénéfice/risque a donc également été révisé.

Après examen des données disponibles relatives à l'acipimox, notamment des preuves issues de la littérature, des déclarations spontanées d'effets indésirables et des conseils d'un groupe d'experts en matière de traitement des troubles lipidiques, ainsi que des données de l'étude HPS2-THRIVE, le PRAC a

¹ Le CMD(h), un organisme représentant les États membres, est chargé d'assurer l'harmonisation des normes de sécurité des médicaments autorisés via des procédures nationales dans l'ensemble de l'UE.

² De plus amples informations sont disponibles sur le site web de l'Agence sous: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Referrals/Tredaptive_Pelzont_and_Trevacllyn.



estimé que l'acipimox a toujours un rôle à jouer en tant que traitement complémentaire ou alternatif pour réduire les triglycérides dans les formes d'hyperlipoprotéinémies avec des taux élevés de triglycérides (avec ou sans augmentation du cholestérol), chez des patients chez lesquels des changements de mode de vie et l'utilisation d'autres médicaments tels que des fibrates et des statines ne sont pas appropriés. Les résultats de l'étude HPS2-THRIVE n'ont pas pu être appliqués directement à l'acipimox, parce que l'étude a porté sur l'action de l'association avec le laropirant, dont les effets n'ont pas été établis, et que des différences possibles entre l'acide nicotinique et l'acipimox ont également été identifiées. Cependant, les résultats de l'étude HPS2-THRIVE ont été utilisés pour étendre les mises en garde dans les informations sur le produit relatives à l'acipimox concernant une possibilité de risque accru de lésions musculaires douloureuses lorsque l'acipimox est utilisé en association avec une statine.

Le CMD(h) a approuvé à la majorité les recommandations du PRAC lors de sa réunion du 16 au 18 décembre 2013 et son avis a 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'acipimox est un médicament utilisé pour le traitement de troubles liés à des taux élevés de graisses dans le sang. Ses utilisations et sa sécurité ont été examinées, parce qu'une étude montrant qu'un médicament apparenté, l'acide nicotinique, augmentait les effets indésirables et n'apportait pas de bénéfice supplémentaire lorsqu'il était pris en association avec d'autres traitements pour ces troubles.
- L'examen a montré que l'acipimox peut être utile comme complément ou alternative à un traitement visant à réduire des taux élevés de triglycérides (un type particulier de graisses) dans le sang de patients présentant cette anomalie des graisses (avec ou sans augmentation du cholestérol), qui ne peuvent pas être traités par des moyens tels que le régime alimentaire et l'exercice physique ou par d'autres médicaments.
- La majorité des patients prenant de l'acipimox l'utilisent déjà de cette façon, mais les informations sur le produit sont en cours d'actualisation pour clarifier l'utilisation recommandée.
- Pour les patients qui prennent de l'acipimox, le traitement doit être réévalué lors de leur prochain rendez-vous habituel avec leur médecin.
- Les patients qui se posent des questions concernant leur traitement doivent en parler avec leur médecin ou pharmacien.

Informations destinées aux professionnels des soins de santé

- L'acipimox est indiqué pour le traitement de l'hypertriglycéridémie avec ou sans hypercholestérolémie (hyperlipoprotéinémie de type IIb ou IV selon la classification de Fredrickson).
- Sur la base des données disponibles, il convient de limiter les indications pour l'acipimox à un traitement alternatif ou complémentaire chez des patients qui n'ont pas développé une réponse suffisante à d'autres thérapies, comme un traitement par des statines ou des fibrates. Pour les patients qui prennent de l'acipimox, le traitement doit être réévalué lors de leur prochain rendez-vous habituel avec leur médecin.
- Le rôle principal de l'acipimox est de prévenir les complications non cardiovasculaires de l'hypertriglycéridémie et l'acipimox ne doit pas être utilisé pour la prévention des maladies cardiovasculaires en l'absence de données convaincantes concernant le cholestérol LDL ou les résultats cardiovasculaires.

- Bien que la procédure d'examen des médicaments contenant de l'acipimox ait été déclenchée initialement par des inquiétudes suscitées par l'étude HPS2-THRIVE, l'association acide nicotinique /laropirant à libération prolongée utilisée dans cette étude ne peut être considérée comme étant équivalente à l'acipimox mono-composant et les inquiétudes ne peuvent donc pas être extrapolées à l'acipimox, en particulier en raison d'un possible effet prêtant à confusion du laropirant.
- Cependant, sur la base des résultats de l'étude HPS2-THRIVE et de la similitude chimique entre l'acipimox et l'acide nicotinique, les prescripteurs doivent avoir connaissance du risque potentiel accru de myopathie, lorsque l'acipimox est utilisé en association avec une statine.

L'examen de l'acipimox était fondé sur les données d'efficacité et de sécurité limitées disponibles pour l'acipimox, ainsi que sur des données issues de la littérature scientifique relatives au composé acide nicotinique structurellement apparenté. De plus, le PRAC a consulté un groupe *ad hoc* d'experts européens sur l'utilisation de l'acipimox.

- Sur la base des données disponibles, le PRAC a relevé plusieurs différences cliniques entre l'acipimox et l'acide nicotinique, l'acipimox ayant une durée d'action plus longue et des études non cliniques ayant montré que l'acipimox est invariablement moins puissant que l'acide nicotinique en tant qu'agoniste du récepteur HCA2 de l'acide hydroxycarboxylique.
- L'acipimox a été jugé efficace s'agissant de la réduction des taux de triglycérides chez des patients présentant une hypertriglycéridémie (hyperlipoprotéïnémie de type IV selon la classification de Fredrickson) et significativement supérieur au placebo chez des patients présentant une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie (hyperlipoprotéïnémie de type IIb selon la classification de Fredrickson). Il a été noté que l'acipimox était particulièrement utile pour les patients soit qui ne tolèrent pas les statines ou les fibrates, soit chez lesquels les objectifs concernant les triglycérides ne sont pas atteints lors d'un traitement par des statines ou des fibrates seuls, et qu'il pourrait donc être utilisé comme traitement alternatif ou complémentaire pour réduire les taux de triglycérides chez ces patients.
- Après examen des données de sécurité disponibles, y compris des données relatives à l'acide nicotinique issues de l'étude HPS2-THRIVE, le PRAC a estimé que le profil de sécurité de l'acipimox est bien caractérisé. Bouffées congestives, rougeurs et réactions gastro-intestinales (nausées, dyspepsie, diarrhée et douleur abdominale supérieure) sont les effets indésirables les plus couramment rapportés pour l'acipimox et répertoriés dans les informations sur le produit pour l'acipimox, ainsi que le prurit, l'érythème, l'urticaire et l'angioœdème. Le PRAC a estimé que les données disponibles ne permettaient d'identifier aucune nouvelle information de sécurité ayant un impact sur le rapport bénéfice/risque de l'acipimox, à l'exception d'un risque potentiel de toxicité pour les muscles, associé à l'utilisation concomitante d'acipimox et de statines, qui a été traité par l'ajout d'une mise en garde dans les informations sur le produit.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'acipimox reste favorable dans les conditions normales d'utilisation, sous réserve des modifications approuvées à apporter aux informations sur le produit. Cette conclusion a été acceptée par le CMD(h).

Plus d'informations sur le médicament

L'acipimox est une substance étroitement apparentée à l'acide nicotinique, qui est disponible depuis 1984 dans Olbetam et sous d'autres noms de spécialités pour le traitement des troubles lipidiques.

Dans l'UE, des médicaments contenant de l'acipimox sont actuellement commercialisés en Autriche, en Belgique, au Danemark, en Hongrie, en Italie, au Luxembourg, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni.

Les médicaments contenant de l'acide nicotinique ou des substances apparentées ont été autorisés dans l'UE via des procédures nationales depuis le milieu des années 1950. L'acide nicotinique est une substance naturelle utilisée à faibles doses comme vitamine (connue sous le nom de niacine ou vitamine B3). À des doses plus élevées, il réduit les taux de graisses dans le sang. L'acide nicotinique a également été autorisé en association avec le laropiprant. Le laropiprant n'a pas d'effet sur le cholestérol, mais il réduit les bouffées congestives, qui sont un effet indésirable connu de l'acide nicotinique.

Plus d'informations sur la procédure

L'examen de l'acide nicotinique et des substances qui lui sont apparentées, l'acipimox et le nicotinate de xantinol, a débuté le 27 février 2013, à la demande de l'Autorité danoise de la santé et des médicaments, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. En juillet 2013, il a été établi que l'acide nicotinique et la substance apparentée nicotinate de xantinol n'étaient actuellement pas commercialisés dans l'UE pour le traitement des troubles lipidiques (le nicotinate de xantinol est autorisé dans certains pays de l'UE pour une utilisation orale comme vasodilatateur, un médicament qui dilate les vaisseaux sanguins, utilisé pour le traitement des problèmes de circulation sanguine) et l'examen s'est donc limité au seul acipimox.

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 transmises au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMD(h)), qui a adopté un avis final.

L'avis du CMD(h) ayant été adopté par vote à la majorité, il a été transmis à la Commission européenne, qui l'a approuvé et qui a adopté une décision juridiquement contraignante dans l'ensemble de l'UE, le 20 février 2014.

Contactez nos attachés de presse

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tél. +44 (0)20 7418 8427

Courriel: press@ema.europa.eu