



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 juin 2013
EMA/423411/2013

L'Agence européenne des médicaments recommande de restreindre l'usage des médicaments contenant du cilostazol

Le 22 mars 2013, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments a recommandé de restreindre l'utilisation de médicaments contenant du cilostazol dans le traitement de la claudication intermittente, un trouble dans lequel un apport sanguin insuffisant aux muscles de la jambe entraîne une douleur et affecte la capacité à marcher. Cette restriction prend effet avec un ensemble de nouvelles mesures visant à cibler une population de patients chez qui des bénéfices cliniques existent, et, dans le même temps, à réduire des risques importants.

Ces recommandations font suite à un examen des preuves existantes qui ont indiqué que les bénéfices modestes de ces médicaments, à savoir leur capacité à améliorer la distance de marche maximale, sont uniquement supérieurs aux risques, en particulier les risques d'effets indésirables affectant le cœur ou des saignements graves, dans un sous-groupe limité de patients.

Les médicaments contenant du cilostazol sont disponibles dans l'UE sous les noms de Pletal et Ekistol.

Le Comité a recommandé l'utilisation du cilostazol uniquement chez les patients dont les symptômes ne se sont pas améliorés en dépit de changements dans leur mode de vie, comme de l'exercice physique, une alimentation équilibrée et l'arrêt du tabac. En outre, les médicaments contenant du cilostazol ne doivent pas être utilisés chez les patients ayant souffert de tachyarythmie grave (rythme cardiaque rapide et anormal), d'une angine de poitrine instable récente, d'un infarctus du myocarde, chez les patients ayant subi un pontage coronarien, ou recevant un traitement concomitant de deux (ou plus) médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants tels que l'aspirine ou le clopidogrel.

Les médecins doivent revoir leurs patients lors de leur prochaine visite de routine et évaluer la pertinence du maintien du traitement par cilostazol.

Des recommandations détaillées pour les patients et les professionnels de santé sont disponibles ci-dessous.

L'Agence espagnole des médicaments et des produits de santé (AEMPS) a demandé au CHMP de procéder à un examen de ces médicaments à la suite d'un certain nombre de rapports d'effets indésirables suspectés graves, affectant en particulier le cœur, ainsi que des cas de saignements graves.



Le CHMP a examiné les données d'essais cliniques disponibles sur les bénéfices et les risques des médicaments fournies par les sociétés qui commercialisent ces médicaments, ainsi que les données de la littérature scientifique, les rapports d'effets indésirables suspectés, les études après mise sur le marché et les études expérimentales avant de formuler ses recommandations. Plus d'informations sur les études et les conclusions du CHMP sont disponibles ci-dessous.

La recommandation du CHMP a été envoyée à la Commission européenne, qui l'a approuvée et a adopté une décision juridiquement contraignante dans l'Union européenne (UE) le 24 juin 2013.

Informations pour les patients

- Le cilostazol est utilisé pour traiter la claudication intermittente, un trouble qui rend la marche douloureuse et difficile en raison de problèmes de circulation sanguine dans les artères des jambes. Les médicaments contenant du cilostazol sont disponibles dans l'UE sous les noms de Pletal et Ekistol.
- L'Agence a recommandé l'application de certaines restrictions quant à l'utilisation du cilostazol. Si vous prenez des médicaments contenant du cilostazol, vous devez prendre un rendez-vous non urgent avec votre médecin afin de réévaluer votre traitement.
- Votre médecin vous indiquera si vous devez continuer à prendre du cilostazol, interrompre sa prise ou changer la dose. Le conseil variera pour chaque patient en fonction de facteurs tels que des changements de mode de vie qui pourraient améliorer votre condition, l'amélioration de vos symptômes de marche depuis que vous avez débuté le traitement par cilostazol, l'existence de problèmes cardiaques récents, ainsi que vos traitements concomitants.
- Si vous avez des questions, vous devez prendre contact avec votre médecin ou votre pharmacien.

Informations pour les professionnels de santé

Les professionnels de santé doivent suivre ces recommandations:

- Le cilostazol doit être utilisé pour la claudication intermittente uniquement lorsque des changements du mode de vie (notamment l'arrêt du tabac et des programmes d'exercice physique) ainsi que d'autres interventions appropriées n'ont à eux seuls pas produit de bénéfices suffisants.
- Le traitement doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans la gestion de la claudication intermittente, et doit être réévalué après trois mois. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui n'ont pas montré de bénéfices cliniquement pertinents.
- Le cilostazol ne doit pas être administré aux patients qui souffrent d'angine de poitrine instable ou qui ont eu un infarctus du myocarde ou une intervention coronarienne (ICP) au cours des six derniers mois, ni aux patients présentant des antécédents de tachyarythmie sévère.
- Le cilostazol ne doit pas non plus être administré aux patients prenant un traitement concomitant d'aspirine et de clopidogrel, ou toute autre combinaison de deux (ou plus) agents antiplaquettaires ou anticoagulants supplémentaires.
- Les prescripteurs doivent être conscients du risque d'interactions avec le cilostazol; sa dose doit être réduite chez les patients prenant également des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2C19.

- Les autres professionnels de santé doivent orienter les patients vers le médecin traitant, le cas échéant.

Pour l'ensemble des modifications apportées aux informations pour les médecins et les patients, voir l'onglet «All documents».

Plus d'informations sur l'évaluation:

Les recommandations de l'Agence sont fondées sur un examen par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), qui a examiné les données disponibles sur les bénéfices et les risques du cilostazol.

- Il a été démontré que le cilostazol permettait des augmentations modestes de la distance de marche par rapport au placebo; les méta-analyses des données individuelles regroupées de neuf essais d'efficacité impliquant 3 122 patients ont indiqué une augmentation du pourcentage moyen par rapport à la ligne de base de 59,4 % pour le cilostazol, contre 24,3 % pour le placebo. Cela correspond à une augmentation absolue de la distance de marche de 87,4 mètres et 43,7 mètres respectivement (par rapport à une ligne de base de 133 mètres environ). Le CHMP a conclu que l'ampleur des bénéfices était cliniquement importante dans un sous-groupe de patients, et que la réponse peut être évaluée de manière adéquate après trois mois de traitement.
- Les données de sécurité de près de 14 000 rapports sur les effets indésirables suspectés du médicament (dans le cadre d'une exposition annuelle de plus de 6 millions de patients dans le monde entier) et 4 000 événements dans des études non interventionnelles ont confirmé le profil connu d'effets indésirables du cilostazol à partir d'essais cliniques. Les cas d'hémorragie représentaient environ 8 % des rapports spontanés. Les événements cardiovasculaires les plus fréquemment rapportés étaient des palpitations et une tachycardie (pour chacun environ 5 % du total des rapports spontanés).
- La sécurité cardiovasculaire à long terme du cilostazol a été examinée après mise sur le marché dans l'étude CASTLE¹, une étude en double aveugle randomisée contre placebo, incluant 1 439 patients recevant du cilostazol 100 mg deux fois par jour (réduit à 50 mg deux fois par jour si nécessaire) ou un placebo. L'essai, qui a évalué la mortalité toutes causes confondues comme critère principal, a été arrêté prématurément (après environ 3 ans) en raison d'un taux de sortie d'étude élevé dans les deux groupes (397 sur les 721 patients recevant du cilostazol et 391 sur 718 patients recevant un placebo), ainsi que d'un taux de mortalité beaucoup plus faible que prévu. 49 décès sont survenus dans le groupe cilostazol, dont 12 étaient dus à des troubles cardiaques, et 52 dans le groupe placebo (dont 13 d'origine cardiaque). En considérant un critère composite de morbidité cardiaque (événements coronariens et cérébro-vasculaires) et la mortalité, 135 événements ont été observés avec le cilostazol et 153 avec le placebo. Bien que la conception et l'arrêt anticipé de l'étude limitent les conclusions qui peuvent en être tirées, ces résultats permettent d'écarter certaines incertitudes quant à la sécurité cardiovasculaire du cilostazol.
- L'analyse des données disponibles suggère un risque plus élevé d'hémorragie lorsque le cilostazol est administré à des patients recevant un traitement concomitant d'aspirine et de clopidogrel. Toutefois, les preuves suggèrent que le cilostazol seul, ou en combinaison avec un autre médicament antiplaquettaire, n'augmente pas le risque de saignement.

En conclusion, le CHMP a considéré que même si, en moyenne, l'efficacité du cilostazol est modeste, il existe un petit nombre de patients chez qui il est cliniquement pertinent, notamment pour les aider à débiter des programmes d'exercice physique. Bien que les rapports sur les effets indésirables suspectés aient suscité des inquiétudes en matière de sécurité, ces dernières n'ont pas été étayées dans les données des essais cliniques (y compris dans l'étude CASTLE), et il reste possible d'exclure les

patients à haut risque dans la pratique clinique. Le CHMP a donc recommandé un certain nombre de mesures visant à cibler l'utilisation du cilostazol chez les populations les plus susceptibles d'en bénéficier, et chez qui le risque d'effets indésirables est faible.

Références.

1. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). J Vasc Surg. 2008;47:330-336.

En savoir plus sur le médicament

Le cilostazol est un médicament utilisé pour améliorer la distance de marche chez les patients sujets à une claudication intermittente due à une maladie artérielle périphérique occlusive (obstruction et rétrécissement des artères des membres, provoquant une réduction du flux sanguin).

Les médicaments contenant du cilostazol ont été approuvés dans l'UE par l'intermédiaire de procédures nationales depuis 2000 et sont disponibles en France, en Allemagne, en Italie, en Espagne, en Suède et au Royaume-Uni sous les noms de fantaisie Pletal et Ekistol.

Le cilostazol agit en bloquant une enzyme appelée phosphodiesterase de type 3, qui se trouve dans les parois des artères et qui est impliquée dans différents processus affectant la circulation, y compris l'agrégation (agglutination) des plaquettes sanguines et le rétrécissement des artères. Le blocage de l'enzyme réduit ces actions et la circulation sanguine est améliorée, ce qui permet aux patients de marcher plus loin sans ressentir de douleurs invalidantes.

En savoir plus sur la procédure

L'examen du cilostazol a été initié à la demande de l'Espagne, conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

L'Agence espagnole des médicaments et des produits de santé (AEMPS) a demandé au CHMP de procéder à une évaluation complète du rapport bénéfice/risque du cilostazol et d'émettre un avis indiquant si les autorisations de mise sur le marché des produits contenant du cilostazol doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées dans l'UE.

La demande faisait suite à des rapports reçus par l'Agence espagnole concernant des effets indésirables graves affectant le cœur, y compris des cas mortels d'attaques cardiaques, d'angines de poitrine et d'arythmies (rythme cardiaque irrégulier), ainsi que des cas d'hémorragies graves, notamment cérébrales. De nombreux patients à qui le médicament a été prescrit étaient beaucoup plus âgés, et recevaient plus de traitements concomitants que ceux chez qui il a été initialement testé avant sa mise sur le marché, ce qui peut expliquer l'augmentation du risque d'effets indésirables. Il a été prouvé que la plupart de ces patients ont dû cesser de prendre le médicament. En outre, les bénéfices du traitement sont modestes.

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a rendu une décision définitive approuvant l'avis le 24 juin 2013.