

## **Annexe II**

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

## Conclusions scientifiques

### Résumé global de l'évaluation scientifique des médicaments contenant du cilostazol (voir Annexe I)

Le cilostazol est un dérivé de la dihydro-quinolinone, qui appartient au groupe pharmacothérapeutique des agents antithrombotiques, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine. Le cilostazol est un dérivé de la dihydro-quinolinone, qui inhibe la phosphodiesterase de l'adénosine monophosphate cyclique (cAMP), supprimant la dégradation de la cAMP et augmentant ainsi les taux de cAMP dans les plaquettes et les vaisseaux sanguins. Cela entraîne une inhibition de l'activation et de l'agrégation des plaquettes et empêche la libération de substances prothrombotiques inflammatoires et vasoactives. Les effets vasodilatateurs du cilostazol peuvent aussi être induits par une augmentation de la cAMP. Il inhibe par ailleurs la prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux, abaisse les triglycérides et augmente le cholestérol HDL.

L'indication thérapeutique qui a été approuvée pour les produits contenant du cilostazol en Europe est l'amélioration de la distance de marche maximale et de la distance de marche sans douleur chez les patients présentant une claudication intermittente sans manifestations douloureuses au repos ni signes de nécrose tissulaire périphérique [maladie artérielle périphérique (MAP) de stade II de la classification de Fontaine].

La présente saisine au titre de l'article 31 a été formée par l'Espagne, à la suite de l'examen des rapports de sécurité reçus en ce qui concerne le cilostazol pendant les 18 premiers mois de sa commercialisation en Espagne (le cilostazol a été autorisé en Espagne en 2008). Les principales inquiétudes de l'autorité espagnole concernaient essentiellement des rapports reçus faisant état de réactions cardiovasculaires [notamment des cas fatals d'infarctus du myocarde (IM), d'angine de poitrine et d'arythmies], ainsi que de réactions hémorragiques et d'interactions médicamenteuses. Une étude de l'utilisation du médicament, menée dans une région d'Espagne, a indiqué que les patients prenant du cilostazol étaient plus âgés et utilisaient plus de médicaments concomitantes que les patients inclus dans les essais cliniques. L'Espagne a donc saisi le CHMP de l'EMA, lui demandant d'émettre un avis concernant le cilostazol au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant du cilostazol devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

### Efficacité clinique

L'efficacité du cilostazol a été évaluée dans 14 essais cliniques incluant plus de 4 000 patients souffrant de claudication intermittente (CI). Ces essais comprenaient huit études de phase III en double aveugle et contrôlées, dont deux visaient à comparer l'efficacité du cilostazol avec celle d'un médicament de comparaison actif (la pentoxifylline) et d'un placebo sur une durée de 24 semaines. De plus, une étude d'efficacité de phase IV en double aveugle et contrôlée contre placebo (étude PACE) a été réalisée, également avec la pentoxifylline comme médicament de comparaison actif. Au total, 3 122 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose du produit à l'examen dans les 9 études d'efficacité. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les neuf études d'efficacité (appelées études de moyenne durée) était la distance maximale parcourue (distance absolue de claudication – DAC), mesurée lors d'un test de marche sur un tapis roulant. Les critères d'évaluation secondaires étaient la distance parcourue sans douleur (distance initiale de claudication – DIC) mesurée lors d'un test de marche sur tapis roulant, ainsi que des évaluations de la qualité de vie.

L'analyse primaire, préspecifiée dans les protocoles, a démontré un allongement statistiquement significatif de la distance de marche chez les patients ayant reçu du cilostazol à raison de 100 mg deux fois par jour, par comparaison avec le placebo. Les points estimés dans l'ensemble des neuf études étaient en faveur du cilostazol 100 mg deux fois par jour par rapport au placebo, et l'analyse a démontré une supériorité statistiquement significative du cilostazol par rapport au placebo dans six des neuf études.

Une méta-analyse des données regroupées de ces études, dans laquelle le rapport des moyennes géométriques a été utilisé pour le LOG (DAC lors de la dernière visite/DAC en ligne de base) pour la comparaison cilostazol contre placebo, a démontré un effet du traitement de 1,15 (IC à 95 % : 1,11 – 1,19) pour la DAC.

Dans toutes les études d'efficacité, le pourcentage d'amélioration de la DAC observé avec le cilostazol était supérieur à celui obtenu avec le placebo, et ce, de façon statistiquement significative dans 6 des 9 études. L'intervalle des valeurs de l'amélioration allait de +28 % à +100 % pour le cilostazol et de -10 % à +42 % pour le placebo dans les études individuelles. L'allongement de la distance de marche par rapport à la distance parcourue en ligne de base sous cilostazol était

supérieur de 35 % à celui obtenu avec le placebo. Les résultats pour les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient en concordance avec ceux obtenus pour la DAC.

L'effet du cilostazol sur les distances absolues de marche sur le tapis roulant, exprimé sous la forme de l'augmentation absolue par rapport à la distance de marche en ligne de base, se situait entre +23 m et +109 m, contre -2 m à +65 m pour le placebo. La méta-analyse de la différence moyenne pondérée (DMP) sur l'ensemble des neuf études a également démontré une efficacité constante du cilostazol dans toutes les études. La DMP donne une estimation de l'amélioration de la distance de marche par rapport à la ligne de base de 87,4 m pour le cilostazol à raison de 100 mg deux fois par jour et de 43,7 m pour le placebo ( $p < 0,0001$ ), avec une distance moyenne de marche en ligne de base d'environ 133 m (amélioration de 66 % avec le cilostazol). Le CHMP a noté que l'allongement de la distance de marche sur sol plat est probablement plus important que l'augmentation mesurée sur le tapis roulant, qui est incliné.

Des données concernant les évaluations de la qualité de vie et des analyses des réponders ont été examinées lors de l'évaluation, car ces données donnent des indications sur la question de l'importance clinique de l'effet du traitement, qui est compliquée du fait que les patients bénéficient probablement du traitement à des degrés différents en fonction de la gravité de leurs symptômes de claudication intermittente (CI). Les méta-analyses regroupées de résultats rapportés par les patients de la version courte de l'enquête de santé (SF-36) et du questionnaire relatif à la capacité de marche réduite (QCMR) ont démontré des effets significatifs du cilostazol par rapport au placebo sur le fonctionnement physique et sur le score de la composante physique de l'enquête SF-36, ainsi que des améliorations significatives des scores en termes de vitesse et de distance dans le QCMR. Une proportion plus forte de participants traités par le cilostazol et ayant terminé l'étude ont été classés comme «réponders» par rapport à ceux ayant reçu le placebo (39,6 %, contre 26,3 %), les «réponders» étant définis comme étant les patients dont la distance de marche s'était améliorée de 50 % ou plus par rapport à la ligne de base.

Par conséquent, le CHMP était d'avis que le cilostazol avait un effet statistiquement significatif, bien que modeste, sur les distances de marche chez les patients souffrant de CI et que certains patients pouvaient en bénéficier à un degré cliniquement important.

## **Sécurité clinique**

Les données de sécurité disponibles pour le cilostazol, issues des études d'efficacité (études de moyenne durée), de l'étude de sécurité CASTLE de longue durée, et des études de prévention des accidents vasculaires cérébraux, ainsi que des études de cas provenant de sources spontanées et d'études non interventionnelles, ont été prises en compte lors de cet examen.

Aucune inquiétude majeure en matière de sécurité n'a été identifiée au vu de ces essais cliniques. Les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient les suivants: maux de tête, diarrhée, selles anormales, vertiges, palpitations et tachycardie, déjà répertoriés dans les informations sur le produit. Il n'a été observé aucun signe d'augmentation de la mortalité dans les essais cliniques, y compris dans l'étude CASTLE.

L'objectif principal de l'étude CASTLE était d'évaluer l'effet à long terme du cilostazol sur la mortalité, toutes causes confondues. L'étude CASTLE incluait des patients ayant reçu jusqu'à trois ans de traitement. L'étude a été arrêtée prématurément à cause d'un taux d'événements plus faible que prévu et d'un taux de sorties d'étude plus élevé qu'attendu. Le risque relatif pour la mortalité (cilostazol contre placebo) était de 0,94, IC à 95 % [0,63-1,39].

Les résultats des essais cliniques n'ont fourni aucun signe d'événements graves d'arythmie, mais un faible nombre d'événements graves [tachycardie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (y compris des torsades de pointes)] ont été rapportés par des sources spontanées et des études non interventionnelles, parmi lesquels certains ont été considérés comme compatibles avec les effets chronotropes du cilostazol. Le CHMP a estimé qu'il était difficile d'évaluer la causalité dans ces rapports, en particulier à cause du nombre de facteurs de confusion introduits par le contexte thérapeutique global des patients. Cependant, il a été noté que l'activité du cilostazol en tant qu'inhibiteur de l'enzyme phosphodiesterase (PDE-3) suscite une inquiétude potentielle en matière de sécurité concernant les arythmies cardiaques, pouvant résulter de l'augmentation du rythme cardiaque au repos (il a été démontré que le cilostazol accélère le rythme cardiaque de 5,1 et 7,4 battements par minute environ, aux doses autorisées). Les palpitations et la tachycardie étaient bien documentées dans les essais cliniques. Au vu de ces éléments, le CHMP a considéré que le cilostazol doit être contre-indiqué chez les patients ayant des

antécédents de tachyarythmie sévère et que des mises en garde supplémentaires doivent être introduites dans les informations sur le produit.

D'autres événements indésirables d'importance, tels que l'ischémie myocardique (infarctus du myocarde, angine de poitrine, maladie coronarienne), l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypotension, ont également été identifiés au cours des études cliniques d'efficacité de moyenne durée, avec une incidence plus élevée dans le groupe cilostazol par rapport au groupe placebo. Cependant, ces déséquilibres concernaient des nombres faibles d'événements. Il a été noté qu'il y avait un petit nombre de cas supplémentaires d'insuffisance cardiaque (cilostazol: 2,9 %, contre placebo: 2,4 %) et d'hypotension (cilostazol: 0,7 %, contre placebo: 0,1 %) dans l'étude CASTLE. Le CHMP a donc estimé que le cilostazol doit être contre-indiqué chez les patients présentant une angine de poitrine instable, ayant eu un infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois ou subi une intervention coronarienne au cours des 6 mois précédents, et qu'une mise en garde supplémentaire doit être incluse dans les informations sur le produit.

L'activité antiplaquettaire du cilostazol faisait également craindre des événements hémorragiques. Dans l'étude CASTLE, le taux observé de tels événements dans le bras cilostazol était plus faible que dans le bras placebo, et l'utilisation concomitante d'aspirine n'augmentait pas la fréquence des saignements dans le sous-groupe traité par le cilostazol. Cependant, un traitement concomitant par de l'aspirine et du clopidogrel augmentait le risque de saignements dans le groupe cilostazol, par comparaison avec les patients sous placebo. Au vu de ces éléments, le CHMP a estimé que les patients traités concomitamment avec deux (ou plus) agents supplémentaires antiplaquettaires ou anticoagulants (tels que: aspirine, acide acétylsalicylique, clopidogrel, héparine, warfarine, acénocoumarol, dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) ne doivent pas recevoir de traitement par des médicaments contenant du cilostazol.

Le cilostazol est essentiellement métabolisé par le CYP3A4 et le CYP2C19 et forme deux métabolites principaux actifs, l'OPC-13015 (déhydrocilostazol, 3 à 7 fois plus puissant que le cilostazol) et l'OPC-13213 (trans-hydroxy-cilostazol, 2 à 5 fois moins puissant que le cilostazol). En raison de l'augmentation de l'exposition au cilostazol résultant de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs des CYP3A4 et CYP2C19 (comme l'érythromycine, le kétoconazole et l'oméprazole), le CHMP a considéré qu'il y avait une forte possibilité d'interactions avec d'autres médicaments, susceptibles d'augmenter les risques associés au cilostazol, et a donc estimé que la formulation du RCP à la rubrique 4.5 devait être renforcée. Le CHMP a également recommandé une diminution de la dose à 50 mg de cilostazol deux fois par jour pendant l'utilisation concomitante de ces médicaments. Cette dose réduite s'est avérée cliniquement efficace dans des essais cliniques menés chez des patients utilisant des inhibiteurs du CYP3A4 ou du CYP2C19.

## **Conclusion générale**

Le cilostazol est associé à une augmentation modeste, mais statistiquement significative, de la distance de marche par comparaison avec un placebo chez les patients souffrant de claudication intermittente, ce qui a également été démontré par des mesures de la qualité de la vie. En termes de sécurité, les données des essais cliniques ont montré que les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont: maux de tête, diarrhée, vertiges, palpitations, œdème périphérique et tachycardie, et ces événements indésirables étaient répertoriés dans les informations sur le produit. Cependant, les effets pharmacologiques du cilostazol suggèrent qu'il peut causer des arythmies cardiaques plus graves chez certains patients. De plus, compte tenu de son activité antiplaquettaire, le cilostazol est susceptible d'augmenter le risque de saignements. Toutefois, la causalité et l'ampleur de ce risque sont difficiles à quantifier, en raison de l'absence d'un signe clair dans les essais cliniques et du nombre de facteurs de confusion dus au contexte des médications concomitantes utilisées par ces patients. Les inquiétudes relatives aux interactions avec d'autres médicaments (en particulier avec des inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2C19) et la possibilité d'un risque accru d'effets indésirables ont été prises en compte en recommandant une réduction de la dose à 50 mg deux fois par jour chez les patients prenant simultanément des médicaments qui inhibent ces enzymes.

Au vu des bénéfices modestes du cilostazol et des inquiétudes existantes en matière de sécurité, le comité est d'avis que l'utilisation du cilostazol doit être limitée aux patients qui tireraient le plus de bénéfice du traitement, c'est-à-dire aux patients pour lesquels des changements dans leur mode de vie (arrêt du tabac et programmes d'exercice physique) et d'autres interventions appropriées n'ont pas apporté un bénéfice suffisant. L'adéquation du traitement par le cilostazol doit être soigneusement examinée, à côté d'autres options thérapeutiques, telles qu'une revascularisation.

À la demande du CHMP, un groupe consultatif d'experts *ad hoc* a été convoqué en février 2013. Les experts ont d'abord été invités à examiner l'approche standard actuelle de la gestion clinique de la maladie artérielle périphérique occlusive (MAPO), les caractéristiques des patients traités par le cilostazol et l'importance clinique des bénéfices du cilostazol. Les experts ont estimé que le cilostazol a un effet bénéfique chez les patients présentant une claudication intermittente limitante, qui n'arrivent pas à effectuer un programme d'exercice physique, en aidant ces patients à franchir le «premier obstacle», ce qui leur permettrait ensuite de continuer à améliorer leur distance de marche par l'exercice. Les experts ont reconnu que le bénéfice des médicaments contenant du cilostazol était faible, mais cliniquement important et suffisant pour redonner à certains patients l'indépendance nécessaire pour qu'ils puissent commencer leur programme de rééducation. Ils étaient tous d'accord concernant la nécessité d'examiner la réponse du patient au traitement après 3 mois et de le poursuivre seulement s'il est positif. Les experts ont reconnu que des événements indésirables mineurs étaient fréquemment observés chez certains patients, mais aucun effet indésirable majeur n'a été enregistré par aucun des experts. Le groupe d'experts a pris note des signalements spontanés d'hémorragies lors de l'utilisation simultanée d'un ou de deux médicaments antiplaquettaires, mais étaient rassurés par l'absence de preuve dans les études contrôlées contre placebo publiées. Ils ont toutefois reconnu qu'il y a un risque de saignements en cas de trithérapie et qu'il convient d'éviter une trithérapie (cilostazol et deux médicaments antiplaquettaires). Les experts ont convenu que l'étude CASTLE souffrait de quelques limites (arrêt précoce et taux élevé de sorties d'étude, étude limitée à certains groupes de patients, exclusion des patients à haut risque et réexamen des patients par leur médecin dans un délai de 6 mois), mais que certaines d'entre elles étaient prévues pour une telle étude de phase IV de longue durée. Il a été reconnu que moins d'événements indésirables avaient été rapportés que prévu. Les experts ont considéré que les patients inclus correspondaient à une représentation raisonnable de la situation réelle et qu'il était difficile d'affirmer que l'étude n'était pas rassurante; ils ont convenu que le cilostazol avait montré une tendance constante à être aussi sûr que le placebo pour l'ensemble des critères majeurs d'évaluation de la sécurité cardiovasculaire. Malgré une analyse *post hoc*, la démonstration que les événements indésirables cardiaques majeurs (EICM) actuellement acceptés dans les études menées sur de nouveaux médicaments (mortalité CV, IM non fatal et accident vasculaire cérébral) étaient inférieurs, de manière statistiquement significative, dans le groupe de traitement a été considérée comme fortement rassurante quant à la sécurité CV. Le groupe a estimé qu'il était faisable d'exclure en pratique les patients à hauts risques cardiovasculaires et que cela limiterait également le risque d'interactions médicamenteuses avec des agents antiplaquettaires (car la plupart des patients de ces groupes recevraient un double traitement antiplaquettaire). La proposition des titulaires des AMM de recommander de réduire la posologie à 50 mg deux fois par jour dans certains sous-groupes de patients a été bien accueillie par le groupe. Globalement, le groupe était d'avis que pour un petit sous-groupe de patients présentant un faible risque de co-morbidités cardiovasculaires, souffrant d'une claudication intermittente limitante, qui n'arrivent pas à effectuer une rééducation initiale par l'exercice physique ou qui ne sont pas éligibles pour une revascularisation, ce médicament peut jouer un rôle.

Compte tenu de toutes les données disponibles concernant la sécurité et l'efficacité du cilostazol, ainsi que des conclusions de la réunion du groupe d'experts *ad hoc*, le CHMP est convenu de plusieurs mesures, y compris la restriction de l'indication à une utilisation «de seconde intention, chez les patients chez lesquels des changements de mode de vie (notamment l'arrêt du tabac et des programmes [supervisés] d'exercice physique) et d'autres interventions appropriées n'ont pas permis d'améliorer suffisamment leurs symptômes de claudication intermittente», ainsi que l'introduction de trois nouvelles contre-indications, chez les patients ayant des antécédents de tachyarythmie sévère, chez les patients traités concomitamment par deux (ou plus) agents antiplaquettaires/anticoagulants supplémentaires, et chez les patients présentant une angine de poitrine instable, ayant eu un infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois ou subi une intervention coronarienne au cours des 6 mois précédents.

Une surveillance plus étroite du succès du traitement après 3 mois au lieu de 6 mois, dans l'intention d'interrompre le cilostazol lorsque l'effet du traitement est jugé insuffisant, est désormais recommandée. Par ailleurs, le traitement par le cilostazol ne doit être instauré que par des médecins expérimentés dans la gestion de la claudication intermittente, après que l'adéquation du traitement par le cilostazol aura été soigneusement évaluée, à côté d'autres options thérapeutiques, telles qu'une revascularisation.

Afin de minimiser le risque d'interactions lors du métabolisme des médicaments, des mises en garde ont été introduites dans le RCP et il est désormais recommandé de réduire la posologie à 50 mg deux fois par jour chez les patients prenant des médicaments qui inhibent les CYP3A4 ou 2C19.

Les mesures de pharmacovigilance doivent être renforcées par la soumission de rapports périodes de sécurité tous les 6 mois, y compris de rapports de sécurité portant essentiellement sur les événements indésirables cardiovasculaires et hémorragiques, ainsi que sur l'utilisation hors indication.

Pour s'assurer que les professionnels de la santé sont informés de l'indication correcte pour l'utilisation du produit, le titulaire de l'AMM a mis en place les mesures suivantes: une communication proactive à l'intention des médecins sur le site internet d'Otsuka Europe, une nouvelle formation des équipes d'information médicale et des membres des forces de vente, dans les pays dans lesquels le cilostazol est commercialisé. Le CHMP a approuvé une communication directe aux professionnels de santé (DHPC), afin de communiquer rapidement le résultat du présent examen.

Afin de mesurer l'efficacité des mesures ci-dessus, le CHMP a accepté la réalisation de deux études d'utilisation du médicament (EUM). La première EUM visera à obtenir des données de ligne de base, dans le but de décrire les caractéristiques des nouveaux utilisateurs du cilostazol, la durée d'utilisation du cilostazol et les schémas d'arrêt du traitement. L'étude aura également pour objectif de quantifier l'utilisation hors indication, de décrire les schémas posologiques et d'identifier les spécialités médicales des médecins prescrivant le cilostazol. La seconde EUM visera à évaluer l'efficacité des modifications du RCP proposées, des initiatives en matière de formation et d'autres mesures de minimisation des risques mises en place en termes de réduction de l'utilisation hors indication et d'adhésion des prescripteurs au RCP, par comparaison avec les données de ligne de base. Le protocole des études a été accepté par le CHMP.

De plus, le titulaire de l'AMM a accepté de réaliser une étude mécanistique pour apporter des éléments supplémentaires concernant les effets sur l'agrégation plaquettaire du cilostazol utilisé en association avec l'aspirine ou le clopidogrel et leurs conséquences sur le temps de saignement. Les dépassements des temps de saignement durant le traitement par le cilostazol au-delà d'un intervalle préspecifié à définir dans le protocole seront évalués et des mesures appropriées de minimisation des risques seront proposées lorsque le rapport final de l'étude sera disponible.

### **Rapport bénéfice / risque**

Le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du cilostazol pour l'amélioration de la distance de marche maximale et des distances maximales de marche parcourues sans douleur chez des patients souffrant de claudication intermittente (CI), qui n'ont pas de douleurs au repos et qui ne présentent pas de signes de nécrose tissulaire périphérique (maladie artérielle périphérique de stade II de la classification de Fontaine), reste positif dans des conditions normales d'utilisation, sous réserve des restrictions, des mises en garde, des modifications des informations sur le produit et des mesures de minimisation des risques convenues.

### **Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

Considérant ce qui suit:

- le comité a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant du cilostazol;
- le comité a passé en revue toutes les données fournies par les titulaires des AMM par écrit et lors de l'explication orale, ainsi que les résultats de la réunion du groupe consultatif d'experts *ad hoc*;
- le comité a examiné toutes les données relatives aux effets indésirables des médicaments et les résultats des essais cliniques associés au cilostazol, en particulier les événements cardiovasculaires et les réactions de saignement. Bien que les résultats des essais cliniques n'aient pas prouvé les inquiétudes en matière de sécurité que suscitent des signalements spontanés d'effets indésirables du médicament, le CHMP a conclu que le risque de saignements et de certains événements cardiovasculaires, notamment de tachyarythmies, ne pouvait être exclu chez des patients à risque. Le CHMP a également estimé que le risque de saignements était plus élevé chez les patients traités concomitamment par deux (ou plus) agents antiplaquettaires ou anticoagulants supplémentaires. Le comité est d'avis, compte tenu du métabolisme du cilostazol, qu'il y a une possibilité d'interactions susceptibles d'augmenter les risques associés au cilostazol;
- au vu des inquiétudes en matière de sécurité mentionnées ci-dessus, le comité a accepté plusieurs mesures de minimisation des risques, comprenant des modifications des informations

sur le produit pour en renforcer la formulation afin de réduire le risque d'événements hémorragiques, d'événements cardiaques et de possibles interactions médicamenteuses (contre-indication chez les patients à risque, recommandation d'ajuster la dose, renforcement de la mise en garde afin d'assurer l'adéquation du traitement par le cilostazol). Le CHMP a également approuvé l'introduction de mesures visant à s'assurer que les professionnels de la santé sont informés des conditions d'utilisation du produit. Enfin, le comité a approuvé la réalisation d'une étude d'utilisation du médicament pour décrire les caractéristiques des nouveaux utilisateurs du cilostazol, la durée d'utilisation du cilostazol et les schémas d'arrêt du traitement, et pour évaluer ainsi l'efficacité des mesures de minimisation des risques mises en œuvre;

- le comité estime que le bénéfice du cilostazol est modeste, mais qu'un allongement statistiquement significatif de la distance de marche parcourue, par comparaison avec le placebo, a été démontré chez des patients souffrant de claudication intermittente;
- le comité est d'avis que certains patients peuvent tirer un bénéfice cliniquement important du traitement par le cilostazol; cependant, au vu des inquiétudes existantes en matière de sécurité, le comité considère qu'il est approprié de limiter l'utilisation du cilostazol aux patients qui n'ont pas répondu à des changements de mode de vie et de recommander que le traitement ne soit poursuivi que chez les patients qui ont développé une réponse importante dans les 3 premiers mois;
- le comité a conclu, en conséquence, que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du cilostazol est positif dans des conditions normales d'utilisation, uniquement pour une utilisation de seconde intention, chez les patients chez lesquels des changements de mode de vie et d'autres interventions appropriées n'ont pas permis d'améliorer suffisamment leurs symptômes de claudication intermittente, et sous réserve des mesures de minimisation des risques approuvées, notamment des modifications des informations sur le produit,

le CHMP a dès lors recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant du cilostazol mentionnés à l'annexe I, conformément aux modifications du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice figurant à l'annexe III, et sous réserve des conditions exposées à l'annexe IV.