

Annexe II

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

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

Le CMD(h) a examiné la recommandation du PRAC datée du 7 novembre 2013 concernant les substances apparentées à l'acide nicotinique (acipimox) indiqué dans le traitement de la dyslipidémie.

Recommandation du PRAC

Le 19 décembre 2012, l'Agence européenne des médicaments a pris connaissance des résultats préliminaires d'une importante étude clinique randomisée (étude HPS2-THRIVE - Traitement du cholestérol HDL pour réduire l'incidence d'événements vasculaires) conçue pour évaluer le bénéfice supplémentaire de l'association acide nicotinique à libération prolongée (ERN)/laropirant (LRPT) par rapport à un placebo chez plus de 25 673 patients à haut risque. Les résultats préliminaires de l'étude HPS2-THRIVE ont montré que l'étude n'a pas atteint son critère principal d'évaluation (réduction du risque d'événements vasculaires majeurs tels que crise cardiaque et accident vasculaire cérébral) ainsi qu'une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'événements indésirables non mortels mais graves dans le groupe traité par l'association acide nicotinique/laropirant par comparaison avec le groupe placebo. Un examen de toutes les données disponibles a été entrepris par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) afin d'évaluer les problèmes de sécurité susmentionnés et leur impact sur le rapport bénéfice/risque des produits combinés soumis à la procédure d'autorisation centralisée Tredaptive, Trevaclyn et Pelzont. À l'issue de cet examen, le PRAC a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché de ces produits. Suite à la conclusion de ces procédures, le PRAC a estimé que les préoccupations concernant les produits combinés peuvent également concerner les produits monocomposants. L'Autorité danoise de la santé et des médicaments a par conséquent entrepris un examen au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour évaluer l'impact des données de l'étude HPS2-THRIVE sur le rapport bénéfice/risque de ces produits et pour formuler sa recommandation sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché et sur l'interdiction ou non du médicament. Après avoir passé en revue la liste des produits de l'UE contenant de l'acide nicotinique ou des substances apparentées, le PRAC a noté que l'acipimox est la seule substance à dose élevée indiquée dans le traitement de la dyslipidémie qui soit toujours autorisée dans l'UE, et le champ d'application de la procédure a donc été restreint aux produits contenant de l'acipimox.

Le PRAC a estimé que les données cliniques de l'acipimox étaient très limitées et a noté qu'aucune étude de résultats cliniques n'avait été réalisée. Le PRAC a néanmoins considéré que l'efficacité de l'acipimox dans la diminution des lipides dans le sang des patients atteints de certaines formes d'hyperlipoprotéinémies est démontrée. Sur la base des données disponibles, il a été estimé que l'acipimox est efficace pour réduire les taux de triglycérides chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie (hyperlipoprotéinémie de type IV selon la classification de Fredrickson) et présente une efficacité d'une supériorité significative au placebo chez les patients atteints d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie (hyperlipoprotéinémie de type IIb selon la classification de Fredrickson). Il a été noté que l'acipimox était particulièrement utile chez les patients qui ne tolèrent pas une statine ou chez qui une thérapie à base de statines seule ne permet pas le maintien des taux de triglycérides à un niveau normal et pouvait par conséquent être utilisé comme solution de remplacement ou comme traitement adjuvant pour réduire les taux de triglycérides chez ces patients. Le PRAC a également convenu que l'acipimox ne doit pas être indiqué pour augmenter les taux de cholestérol HDL ou pour la prévention des maladies cardiovasculaires en accord avec les données récentes mettant en doute le lien entre l'élévation des taux de cholestérol HDL et la réduction

du risque de maladie cardiovasculaire. Ces indications ont été reprises dans les informations sur le produit afin d'informer de manière adéquate les prestataires de soins de santé et les patients.

Les données de sécurité disponibles pour l'acipimox, y compris les données relatives à l'acide nicotinique obtenues à partir de l'étude HPS2-THRIVE, ont montré que le profil de sécurité de l'acipimox est bien caractérisé. La plupart des événements indésirables identifiés figurent déjà dans les informations sur le produit de l'acipimox et le PRAC a estimé que les données disponibles n'ont pas permis l'identification de nouvelles informations relatives à la sécurité qui ont un impact sur le rapport bénéfice/risque de l'acipimox, à l'exception d'un risque potentiel de toxicité musculaire, qui a été pris en considération en ajoutant une mise en garde aux informations sur le produit.

Le PRAC a également pris en considération les avis des experts européens consultés lors d'une réunion d'experts ad hoc, selon lesquels l'acipimox a un rôle hypolipidémiant dans des situations et des indications bien définies, telles que le traitement de l'hypertriglycéridémie grave, mais uniquement comme agent de deuxième ou troisième intention. Le PRAC a également noté que, selon les experts, les données actuellement disponibles n'avaient aucune incidence majeure sur le profil de sécurité de l'acipimox.

Après examen des données disponibles, y compris les études et les publications sur l'acipimox ainsi que les données sur la substance apparentée acide nicotinique, y compris les études AIM-HIGH et HPS2-THRIVE, le PRAC a estimé que l'efficacité de l'acipimox dans le traitement de certaines dyslipidémies bien définies est démontrée et que l'acipimox demeure par conséquent une alternative thérapeutique dans la gestion des dyslipidémies caractérisées par des taux plasmatiques élevés de triglycérides (hyperlipoprotéïnémie de type IV selon la classification de Fredrickson), ou par des taux plasmatiques élevés de triglycérides et de cholestérol (hyperlipoprotéïnémie de type IIb selon la classification de Fredrickson). Cependant, après avoir pris en compte les données disponibles ainsi que l'utilisation actuelle du produit et sur la base de conseils d'experts, le PRAC a estimé que l'acipimox ne doit être utilisé que pour réduire les taux de triglycérides chez les patients qui ne tolèrent pas les statines ou les fibrates ou chez qui une thérapie à base de statines ou de fibrates seule ne permet pas le maintien des taux de triglycérides à un niveau normal et doit donc être utilisé comme solution de remplacement ou comme traitement adjuvant pour réduire les taux de triglycérides chez ces patients. Par conséquent, le PRAC a révisé l'indication correspondante.

Conclusion générale

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits contenant de l'acipimox demeure favorable dans des conditions normales d'utilisation, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que,

- le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance pour l'acide nicotinique et les substances apparentées, lancée par le Danemark, et a décidé de restreindre le champ d'application de la procédure aux produits contenant de l'acipimox, la seule substance à dose élevée apparentée à l'acide nicotinique indiquée dans le traitement de la dyslipidémie qui soit autorisée dans l'UE;

- le PRAC a examiné la totalité des données disponibles, y compris les études et les publications sur l'acipimox, les réponses du titulaire de l'AMM, ainsi que les données pertinentes sur l'acide nicotinique, y compris les études AIM-HIGH et HPS2-THRIVE;
- le PRAC a estimé que l'acipimox est efficace pour réduire les taux de triglycérides chez les patients atteints d'hypertriglycémie (hyperlipoprotéinémie de type IV selon la classification de Fredrickson) ainsi que d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycémie (hyperlipoprotéinémie de type IIb selon la classification de Fredrickson), mais uniquement, sur la base des éléments disponibles, notamment les connaissances médicales actuelles sur l'utilisation de l'acipimox, comme agent de deuxième ou troisième intention chez les patients chez lesquels la réponse à d'autres traitements tels que des traitements à base de statines ou de fibrates n'a pas été adéquate;
- le PRAC a estimé que les données de sécurité disponibles ont permis d'identifier un risque potentiel de toxicité musculaire, pour lequel une mise en garde a été ajoutée aux informations sur le produit.

Dès lors, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'acipimox identifiés à l'annexe I demeure favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit. Après avoir étudié la question, le PRAC a recommandé en conséquence la modification des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de l'acipimox.

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE datée du 7 novembre 2013, a adopté un avis sur la modification des termes des autorisations de mise sur le marché de l'acipimox, pour lequel les rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit et de la notice sont définies à l'annexe III.