

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la suspension de l'autorisation de
mise sur le marché présentés par l'Agence européenne des médicaments**

Ce médicament n'est plus autorisé

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de l'association acide nicotinique/laropiprant

L'association acide nicotinique/laropiprant (autorisée dans l'UE sous le nom de Tredaptive, Trevaclyn et Pelzont) est indiquée pour le traitement de la dyslipidémie, en particulier chez les patients adultes atteints de dyslipidémie mixte, et chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire, en association avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), chez les patients pour lesquels l'effet hypocholestérolémiant des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en monothérapie n'est pas approprié. Elle peut être utilisée en monothérapie uniquement chez les patients qui présentent une intolérance aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou chez qui ces médicaments ne sont pas approprié. Le produit est autorisé sous forme de comprimés à libération modifiée contenant 1000 mg d'acide nicotinique et 20 mg de laropiprant.

Dans le cadre des activités de pharmacovigilance incluses dans le plan de gestion des risques adopté, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a convenu de présenter un rapport sur une étude clinique randomisée (HPS2-THRIVE¹) conçue pour évaluer le bénéfice supplémentaire de l'association acide nicotinique/laropiprant par rapport à un placebo en tant que complément de la simvastatine 40 mg, avec ou sans ezétilimibe. L'étude HPS2-THRIVE a été réalisée par le «Clinical Trial Service Unit» de l'Université d'Oxford et financée par le titulaire de l'AMM. Les résultats préliminaires de cette étude ont été mis à disposition et ont été soumis par le titulaire de l'AMM pour examen fin décembre 2012. Les preuves disponibles fournies par le titulaire de l'AMM par écrit et lors d'une explication orale ont été examinées par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

Les données précédemment disponibles sur l'association acide nicotinique/laropiprant comprenaient neuf études dans lesquelles 5 782 patients au total avaient été exposés au médicament. Les études n'ont pas été conçues pour évaluer les effets cardiaques, mais on a constaté que des troubles cardiaques graves se produisaient plus souvent dans le groupe traité par l'association acide nicotinique/laropiprant par comparaison avec le groupe placebo. Les risques identifiés, indiqués dans les informations sur le produit et dans le plan de gestion des risques, comprenaient la myopathie, l'intolérance au glucose et la fonction hépatique anormale. Des informations manquantes importantes, comme les effets de l'exposition à long terme, les saignements et les événements cardiovasculaires thrombotiques, devaient être clarifiées par une pharmacovigilance de routine et par un contrôle des patients inclus dans les essais cliniques, en particulier l'étude HPS2-THRIVE.

L'étude HPS2-THRIVE consistait en un essai randomisé très large, incluant 25 673 patients considérés comme présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires. Au cours des 3,9 années de suivi moyen, le traitement par l'association acide nicotinique/laropiprant par comparaison avec le placebo n'a pas répondu au critère principal d'évaluation de l'efficacité. Le PRAC a donc estimé que les résultats démontrent que l'association acide nicotinique/laropiprant, en tant que traitement complémentaire aux statines, n'avait démontré aucune efficacité supplémentaire en termes de résultat cardiovasculaire.

En ce qui concerne les risques observés, de nouveaux signaux forts non favorables en matière de sécurité ont été constatés. Il y a eu une hausse statistiquement significative dans l'incidence d'événements indésirables graves non mortels dans le groupe traité par l'association acide nicotinique/laropiprant (médicament à l'étude) par comparaison avec le groupe placebo. Cette augmentation était liée aux différences observées entre les classes de systèmes d'organes: affections hématologiques et lymphatiques, affections gastro-intestinales, infections, métabolisme, affections

¹ HPS2-THRIVE: Étude sur la protection du cœur n° 2 – Traitement des HDL (lipoprotéines de haute densité) pour réduire l'incidence des événements vasculaires.

musculo-squelettiques, affections respiratoires et affections cutanées, qui étaient toutes en faveur du placebo. D'après le profil de sécurité connu du produit, des événements indésirables étaient attendus: élévations des transaminases, myopathie, événements cutanés et gastro-intestinaux et intolérance au glucose étaient attendus. Cependant, la nouvelle incidence plus élevée, non attendue, de saignements et d'infections dans le groupe traité par le médicament à l'étude par comparaison avec le groupe placebo s'est avérée préoccupante. Le risque d'affections hématologiques et lymphatiques était supérieur dans le groupe traité par le médicament à l'étude par comparaison avec le groupe placebo.

Bien que la population étudiée dans HPS2-THRIVE n'ait pas été sélectionnée sur la base de taux élevés de cholestérol LDL, les résultats en matière de sécurité observés chez les 25 673 patients ont été considérés comme étant pertinents pour l'indication actuellement approuvée puisque rien ne suggère que les patients actuellement indiqués pour un traitement par l'association acide nicotinique/laropiprant seraient protégés contre les événements indésirables observés dans l'étude HPS2-THRIVE. De plus, le fait que l'étude HPS2-THRIVE ne soit pas parvenue à répondre aux critères principaux d'évaluation de l'efficacité a suscité de sérieuses préoccupations concernant l'efficacité de l'association acide nicotinique/laropiprant dans la population indiquée, un recouvrement entre cette population indiquée et les populations à l'étude étant attendu.

Le PRAC a conclu que les données de l'étude HPS2-THRIVE ont confirmé le profil de sécurité précédemment connu de l'association acide nicotinique/laropiprant et ont en outre révélé de nouveaux problèmes de sécurité. En raison de l'absence d'efficacité clinique pertinente et du mauvais profil de sécurité (y compris les problèmes graves de sécurité nouvellement identifiés) associés à l'utilisation de l'association acide nicotinique/laropiprant, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque est devenu négatif. En outre, aucune autre mesure de minimisation des risques n'a été identifiée ou proposée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour requérir les problèmes de sécurité nouvellement identifiés.

Le PRAC a adressé une recommandation au CHMP le 10 janvier 2013.

Conclusion générale

Ayant pris acte de tout ce qui précède, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de l'association acide nicotinique/laropiprant n'est pas favorable pour l'indication approuvée et recommande la suspension de l'autorisation de mise sur le marché des produits contenant l'association acide nicotinique/laropiprant.

Pour que la suspension soit levée, le titulaire de l'AMM devra fournir des données convaincantes qui permettront d'identifier une population de patients chez qui l'efficacité de l'association acide nicotinique/laropiprant peut être démontrée, et chez qui les bénéfices sont clairement supérieurs aux risques, compte tenu des nouveaux risques identifiés par l'étude HPS2-THRIVE.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant que:

- le CHMP a examiné la notification au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour l'association acide nicotinique/laropiprant (approuvée dans l'UE sous le nom de Tredaptive, Trevaclyn et Pelzont) lancée par la Commission européenne,
- le CHMP a examiné la totalité des données disponibles pour l'association acide nicotinique/laropiprant, y compris les données préliminaires émergentes de l'étude HPS2-THRIVE, qui n'étaient pas disponibles au moment de l'autorisation de mise sur le marché initiale, les réponses du titulaire de l'AMM, l'évaluation du PRAC et les discussions tenues au sein du CHMP,

- le CHMP a estimé que le fait que l'étude HPS2-THRIVE ne soit pas parvenue à répondre aux critères principaux d'évaluation de l'efficacité suscite de sérieuses préoccupations concernant l'efficacité de l'association acide nicotinique/laropiprant,
- le CHMP a conclu que la hausse statistiquement significative dans l'incidence d'événements indésirables graves observés dans le groupe traité par l'association acide nicotinique/laropiprant par comparaison avec le groupe placebo de l'étude HPS2-THRIVE suscite de sérieuses préoccupations,
- le CHMP a noté qu'aucune autre mesure de minimisation des risques ne pouvait être recommandée à ce stade,
- le CHMP a donc estimé qu'une population de patients chez qui l'association acide nicotinique/laropiprant présente un rapport bénéfice/risque clairement favorable ne peut être identifiée sur la base des données actuelles,

le CHMP a par conséquent conclu que le rapport bénéfice/risque de l'association acide nicotinique/laropiprant est affecté de manière défavorable par les résultats de l'étude HPS2-THRIVE et n'est plus considéré comme étant favorable.

Selon les dispositions de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, le CHMP recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché pour l'association acide nicotinique/laropiprant (voir annexe A).

Pour lever la suspension, le titulaire de l'AMM devra fournir des données convaincantes qui permettront d'identifier une population de patients chez qui l'efficacité de l'association acide nicotinique/laropiprant peut être démontrée, et chez qui les bénéfices sont clairement supérieurs aux risques, compte tenu des nouveaux risques identifiés par l'étude HPS2-THRIVE (voir annexe II).

Annexe II

Conditions de la levée de la suspension

Ce médicament n'est plus autorisé

Conditions de la levée de la suspension

Pour que la suspension soit levée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour l'association acide nicotinique/laropiprant doit fournir:

des données convaincantes permettant d'identifier une population de patients chez qui l'efficacité de l'association acide nicotinique/laropiprant peut être démontrée, et chez qui les bénéfices sont clairement supérieurs aux risques, compte tenu des nouveaux risques identifiés par l'étude HPS2-THRIVE.

Ce médicament n'est plus autorisé