

NIASPAN 375, 500, 750, 1 000 mg, comprimé à libération prolongée

Rapport public d'évaluation

(octobre 2004)

INTRODUCTION

Le 28 septembre 2004, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été accordée au laboratoire Merck KgaA, pour la spécialité pharmaceutique Niaspan[®] 375, 500, 750, 1000 mg, comprimé à libération prolongée. Niaspan[®] est commercialisé aux Etats-Unis depuis fin 1999.

Le principe actif de ce médicament est l'acide nicotinique, substance naturellement présente dans l'alimentation et contenue également dans de nombreux compléments alimentaires. Il est établi depuis plus de nombreuses années qu'à des doses supérieures à 500 mg par jour, l'acide nicotinique peut diminuer les concentrations des lipoprotéines athérogènes, en particulier le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les triglycérides, les apolipoprotéines ApoB, la lipoprotéine Lp(a) et augmenter la concentration du HDL-cholestérol.

Niaspan[®] est indiqué dans le « traitement des dyslipidémies, en particulier chez les patients atteints d'une dyslipidémie mixte ou combinée, caractérisée par des taux élevés de LDL cholestérol, de triglycérides et de faibles taux de HDL cholestérol, ainsi que chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire. Niaspan[®] doit être utilisé chez ces patients en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) lorsque l'effet sur l'abaissement du cholestérol par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en monothérapie n'est pas suffisant. Niaspan[®] peut être utilisé en monothérapie chez les patients présentant une intolérance aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Un régime alimentaire adapté et d'autres stratégies non pharmacologiques (par exemple exercice physique, perte de poids) doivent être poursuivis pendant le traitement par Niaspan[®] ».

L'acide nicotinique est déjà utilisé chez l'homme depuis de nombreuses années pour diminuer les concentrations de cholestérol :

- soit sous forme à libération immédiate, d'utilisation limitée en raison de l'importance des effets indésirables observés chez plus de 50% des patients, en particulier des « flushs » (réactions de vasodilatation cutanée intense du visage et du haut du corps), associés ou non à un prurit ;
- soit sous forme à libération lente dont l'utilisation est également limitée en raison de l'élévation des enzymes hépatiques (transaminases).

Niaspan[®] est une nouvelle forme à libération prolongée qui a été développée en vue de diminuer les réactions cutanées et l'hépatotoxicité de l'acide nicotinique.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données pharmaceutiques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de reproductibilité et de stabilité.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Aucune étude nouvelle de toxicologie chez l'animal n'a été réalisée par le titulaire de l'AMM, et seules des données issues de la littérature ont été fournies. Cette absence d'étude est justifiée, l'acide nicotinique étant utilisé chez l'homme avec un profil de sécurité acceptable depuis de nombreuses années.

3. DONNEES CLINIQUES

Le dossier d'enregistrement repose sur trois études cliniques pivot et une étude en ouvert.

3.1. Recherche de dose

A partir de deux études cliniques (91/05 et 91/15) menées sur 122 et 131 patients, il a été montré que la dose de 1000 à 2000 mg avait le meilleur rapport efficacité/sécurité (Cf. 3.2. Efficacité).

Afin d'éviter ou de minimiser les éventuels effets indésirables, la posologie doit être progressivement augmentée sur plusieurs semaines, de 375 mg jusqu'à 1000 à 2000 mg par jour.

3.2. Efficacité

Le critère primaire d'efficacité des études était le pourcentage de variation de concentration de LDL-cholestérol et d'ApoB entre le début et la fin du traitement.

Les critères d'efficacité secondaires de ces études étaient : pourcentage de variation des concentrations du cholestérol total, du HDL-cholestérol, des VLDL, des triglycérides et d'autres paramètres lipidiques (HDL2, HDL3, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, HDL2/HDL3, ApoA1, ApoE, ApoA1/ApoB, Lp(a), LDL phénotype, PAI-1) entre le début et la fin du traitement.

- Etudes pivots

Une première étude (91/04), multicentrique, randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 16 semaines a comparé chez 223 patients atteints d'hyperlipidémie primaire, l'efficacité et la sécurité d'emploi de 1500 mg d'acide nicotinique à libération prolongée (Niaspan®), 1500 mg puis 3000 mg par jour d'acide nicotinique à libération immédiate et un placebo. Les résultats ont montré :

- une diminution significative des concentrations de LDL-cholestérol et d'ApoB observée à la huitième et la seizième semaine de traitement avec les deux formes d'acide nicotinique par rapport au placebo. Avec Niaspan®, la baisse moyenne du LDL-cholestérol en pourcentage par rapport à la valeur initiale était de 12,3% et celle de l'ApoB de 12,2% à la seizième semaine ;
- la réponse sur les paramètres lipidiques est similaire à la huitième semaine pour les deux formes d'acide nicotinique mais est inférieure avec Niaspan® à la seizième semaine, la posologie étant augmentée à 3000 mg par jour pour l'acide nicotinique à libération immédiate pendant la seconde partie de l'étude.

Une deuxième étude (91/05), multicentrique, randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 16 semaines, a comparé chez 122 patients atteints d'hyperlipidémie primaire, l'efficacité et la sécurité d'emploi de 1000 mg et 2000 mg d'acide nicotinique à libération prolongée et un placebo. Les résultats ont montré :

- une réduction significative des concentrations de LDL-cholestérol et d'ApoB observée à la seizième semaine de traitement pour les deux doses de Niaspan® par rapport au placebo ;
- la posologie de 2000 mg par jour est significativement plus efficace que la posologie de 1000 mg par jour : Niaspan® 1000 mg diminue de 4,6% le LDL-cholestérol et de 5,7% l'ApoB ; Niaspan® 2000 mg diminue de 14,2% le LDL-cholestérol et de 15,8% l'ApoB.

Une troisième étude (91/15), multicentrique, randomisée, en double-aveugle, a comparé pendant 25 semaines chez 131 patients atteints d'hyperlipidémie primaire, l'efficacité et la sécurité d'emploi de Niaspan® (87 patients) à un placebo (44 patients). La posologie de Niaspan® était de 375 mg/jour la première semaine, 500 mg/jour la deuxième semaine, suivi d'une augmentation de 500 mg toutes les 4 semaines pour atteindre successivement les doses de 1000, 1500, 2000, 2500 et 3000 mg/jour. Les résultats ont montré :

- une réduction significative du LDL-cholestérol à partir de la dose de 1000 mg par jour, cette réduction augmentant progressivement en fonction de la dose pour atteindre une diminution de 21,9% à la dose de 2500 mg par jour ;
- au delà de 2500 mg par jour (entre 2500 et 3000 mg par jour), l'efficacité sur le LDL-cholestérol n'a pas augmenté.

Les résultats sur les critères secondaires dans les trois études ont montré que la majorité de ceux-ci variaient de façon significative et ce d'autant plus que la posologie de Niaspan® augmentait. Le HDL-cholestérol a notamment augmenté de 16 à 26% pour une posologie de Niaspan® comprise entre 1000 et 2000 mg/jour, et les triglycérides ont diminué d'environ 11 à 34%.

- Etude complémentaire

Une étude en ouvert d'efficacité et de sécurité à long terme a été réalisée chez 723 patients pendant 96 semaines, autorisant l'association d'une statine au Niaspan® en cas d'efficacité insuffisante de celui-ci. Les résultats de cette étude suggèrent que cette association potentialise l'effet hypolipémiant de Niaspan®.

3.3 Tolérance

Les données de tolérance sont issues des études cliniques, soit un total de 831 patients et 352 volontaires sains.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé dans les essais cliniques est le « flush » (80 à 90% des patients) ; cet effet a entraîné 5 à 10% de sorties d'étude. Avec la forme à libération prolongée (Niaspan®), le nombre de flushs par patient est inférieur à celui observé avec la forme à libération immédiate, soit 1,88 contre 8,56 à la posologie de 1500 mg/jour.

Une légère augmentation des enzymes hépatiques est observée pour des doses supérieures à 2000 mg/jour, mais sans signification clinique. Il est à noter que deux patients (< 0,5%) ont été exclus des études en raison d'une augmentation des enzymes hépatiques. Cette hépatotoxicité semble inférieure à celle observée avec les autres formes à libération prolongée, sans qu'aucune comparaison directe n'ait été effectuée.

4. RAPPORT BÉNÉFICIE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque du produit a été considéré comme favorable sur la base :

- d'une efficacité démontrée pour une posologie de 1000 à 2000 mg/jour : diminution des concentrations de LDL-cholestérol (de l'ordre de 8 à 16%) et d'ApoB (de l'ordre de 6 à 16%) et augmentation de la concentration de HDL-cholestérol (de l'ordre de 16 à 26%) ; la baisse de LDL-cholestérol avec Niaspan® est toutefois inférieure à celle observée avec les statines (de l'ordre de 25%) ;
- d'un profil de sécurité acceptable.

Il est à noter qu'aucune étude d'efficacité comparant Niaspan® avec une statine n'a été réalisée. De même, l'efficacité de Niaspan® en association à une statine versus une statine seule n'a pas été recherchée.

Afin d'éviter ou de minimiser les effets indésirables de Niaspan®, il est important d'augmenter progressivement la posologie de Niaspan® jusqu'aux doses de 2000 mg par jour.

Aucune étude ayant évalué l'effet de Niaspan® sur la morbidité et la mortalité des personnes à haut risque cardio-vasculaire n'a été versée au dossier

CONCLUSION

Une AMM a été accordée à Niaspan® comme « traitement des dyslipidémies, en particulier chez les patients atteints d'une dyslipidémie mixte ou combinée, caractérisée par des taux élevés de LDL cholestérol, de triglycérides et de faibles taux de HDL cholestérol, ainsi que chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire. Niaspan® doit être utilisé chez ces patients en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) lorsque l'effet sur l'abaissement du cholestérol par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en monothérapie n'est pas suffisant. Niaspan® peut être utilisé en monothérapie chez les patients présentant une intolérance aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Un régime alimentaire adapté et d'autres stratégies non pharmacologiques (par exemple exercice physique, perte de poids) doivent être poursuivis pendant le traitement par Niaspan® ».