

AVIS DE LA COMMISSION

26 novembre 2003

**EZETROL 10 mg, comprimés sous plaquettes pelables unidoses
B/28 ; B/50**

**EZETROL 10 mg, comprimés sous plaquettes thermoformées
B/28 ; B/50**

Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET

ézétimibe

Liste I

Date de l'AMM : 11 juin 2003 (Reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/28)
 Agrément Collectivités (B/28, B/50)

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif : ézétimibe

1.2. Originalité :

Ce nouveau principe actif inhibe l'absorption intestinale du cholestérol et celle des phytostérols.

1.3. Indications :

1. Hypercholestérolémie primaire

EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.

EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.

2. Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

EZETROL en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL).

3. Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)

EZETROL est indiqué comme traitement adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote.

Des études démontrant l'efficacité d'EZETROL dans la prévention des complications de l'athérosclérose ne sont pas encore terminées.

1.4. Posologie :

Voie orale.

Pendant toute la durée du traitement par EZETROL, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté.

La posologie recommandée est d'un comprimé d'EZETROL 10 mg par jour. EZETROL peut être administré à tout moment de la journée, pendant ou en dehors des repas.

Quand EZETROL est prescrit en association à une statine, la posologie initiale usuelle, ou la posologie déjà établie de cette statine, doit être poursuivie. Dans ce cas, les recommandations d'adaptation posologique de la statine utilisée doivent être consultées.

Administration en association avec une résine échangeuse d'ions

L'administration d'EZETROL se fera soit ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions.

Utilisation chez le sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Utilisation chez l'enfant

Enfants et adolescents 10 ans : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Cependant, l'expérience clinique chez les enfants et les adolescents (âgés de 9 à 17) est limitée.

Enfants < 10 ans : aucune donnée clinique n'étant disponible ; le traitement par EZETROL n'est pas recommandé.

Utilisation chez l'insuffisant hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh 5 à 6). Le traitement par EZETROL n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh 7 à 9) ou sévère (score de Child Pugh > 9).

Utilisation chez l'insuffisant rénal

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal.
(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003 :

- C : Système cardio-vasculaire
- 10 : Hypolipémiants
- A : Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants
- X : Autres hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants
- 09 : Ezétimibe

2.2. **Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique** : EZETROL est le premier représentant des inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol

2.3. **Médicaments à même visée thérapeutique** : l'ensemble des hypolipémiants, en particulier les statines, les fibrates et les résines (colestyramine).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

EFFICACITE :

1. En cas d'hypercholestérolémie primaire insuffisamment contrôlés par une statine seule :

1.1. Etude en complément d'un traitement par statine (The American Journal of Cardiology, Vol 90, novembre 2002, 1084-91)

Objectifs : évaluer l'effet de l'ézétimibe 10 mg/j en tant qu'adjuvant à un traitement par statine, par rapport au placebo, sur la réduction du LDL-cholestérol

Méthodologie

- étude multicentrique, randomisée, en double aveugle
- durée de l'étude : 8 semaines

- critères d'inclusion: adultes avec hypercholestérolémie primaire traités par statine, dont le taux de LDL-cholestérol reste néanmoins supérieur aux recommandations américaines NCEP (National Cholesterol Education Program). Parmi les patients, 1/3 étaient sous atorvastatine, 1/3 sous simvastatine et 1/3 sous une autre statine.
- critères de non-inclusion: insuffisance cardiaque, arythmie cardiaque, angioplastie coronaire ou pontage, IDM ou angor instable, etc.
- critère de jugement principal: variation du taux de LDL-cholestérol entre les deux groupes.

Résultats: réduction significative de 21,5% du LDL-C dans le groupe ézetimibe par rapport au groupe placebo

	Statine + ezetimibe 10 mg (n= 379)		Statine + placebo (n= 390)		
	base	Δ (%)	base	Δ (%)	
LDL-cholestérol	1,38 mg/l	-25%	1,39 mg/l	-3,7%	S

Conclusion: cette étude a montré qu'en cas d'hypercholestérolémie primaire insuffisamment contrôlée par une statine seule, l'adjonction d'ézetimibe permettait une réduction du LDL-cholestérol supérieure à celle d'un placebo.

1.2. Deux études en complément d'un traitement par statine (atorvastatine, simvastatine)

Objectifs: évaluer l'effet de l'ézetimibe 10 mg/j en association avec une statine (atorvastatine ou simvastatine), par rapport à la stratégie d'augmentation des doses de statine.

Méthodologie:

- études multicentriques, randomisées, en double aveugle
- critères d'inclusion: patients avec hypercholestérolémie primaire (LDL-cholesterol > 1,3 g/l) non contrôlés par 10 mg d'atorvastatine (étude 1) ou par 20 mg de simvastatine (étude 2)
- schéma thérapeutique: deux stratégies initiales possibles: doublement de la dose de statine, ou association avec 10 mg d'ézetimibe. Dans un second temps, les patients toujours non contrôlés bénéficiaient d'un doublement de la dose de statine
- durée de l'étude: 14 semaines
- critère de jugement principal dans l'étude atorvastatine: proportion de patients atteignant les objectifs (LDL-C < 1,0 g/l) à la fin de l'étude
- critère de jugement principal dans l'étude simvastatine: variation du LDL-C entre les deux groupes

Résultats:

- étude atorvastatine: l'association a permis d'accroître de 15% la proportion de patients ayant atteint l'objectif thérapeutique dans le groupe «association» par rapport au groupe de comparaison.
- étude simvastatine: diminution supplémentaire de 13,4% du taux de LDL-cholestérol dans le groupe «association», par rapport au groupe de comparaison.

Conclusion: l'addition d'ézetimibe 10 mg/j à un traitement par statine (atorvastatine 10 mg ou simvastatine 20 mg) s'est traduit par une plus grande réduction du LDL-

cholestérol et un plus grand nombre de patients atteignant les objectifs, par rapport à la stratégie de doublement de dose de statine.

1.3. Etude chez les diabétiques de type 2

Objectifs : évaluer l'effet d'une association simvastatine 20 mg/j – ézétimibe 10 mg/j (n= 104), par rapport à une monothérapie par simvastatine 40 mg/j (n= 110) chez des diabétiques de type 2

Méthodologie :

- étude multicentrique, randomisée, en double aveugle
- critères d'inclusion : diabétiques de type 2, entre 30 et 75 ans, avec un LDL-cholestérol > 1,0 g/l
- critère de jugement : variation relative du LDL-cholestérol dans les deux groupes par rapport aux valeurs initiales
- durée de l'étude : 24 semaines

Résultats : l'association permet une réduction supplémentaire du LDL-cholestérol de 20,5% par rapport au groupe témoin.

Quatre autres études présentées par le laboratoire n'ont pas été retenues car ne correspondant pas aux indications de l'AMM.

2. En cas d'hypercholestérolémie primaire avec traitement par statine inappropriée ou mal tolérée

Deux études versus placebo :

Objectifs : évaluer l'effet sur le LDL-cholestérol de l'ézétimibe 10 mg/j (n=1 288), par rapport au placebo (n=431), chez des patients ayant une hypercholestérolémie primaire.

Méthodologie :

- études multicentriques, randomisées (randomisation 3 : 1), en double aveugle
- critères d'inclusion : LDL-cholestérol compris entre 1,3 et 2,5 g/l
- critère de jugement : variation du taux de LDL-cholestérol plasmatique par rapport aux valeurs initiales
- durée de l'étude : 12 semaines

Résultats : sur l'ensemble des patients des deux études, l'ézétimibe a permis une réduction significative de 19% du LDL cholestérol par rapport au placebo

3. En cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote, en association avec une statine

Une étude :

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ézétimibe 10 mg/j en tant qu'adjuvant à un traitement par statine (atorvastatine ou simvastatine), chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote

Méthodologie

- étude multicentrique, randomisée, en double aveugle
- critères d'inclusion : adultes et enfants de plus de 12 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

- trois groupes : statine 80 mg/j (n=17), ézétimibe 10 mg/j + statine 40 mg/j (n=16), ézétimibe 10 mg/j + statine 80 mg/j (n=17). L'analyse compare le groupe statine 80 mg/j par rapport aux deux autres groupes
- critère de jugement : variation du LDL-cholestérol
- durée de l'étude : 12 semaines

Résultats : le traitement associant ézétimibe 10 mg/j à une statine 40/80 mg/j permet une réduction supplémentaire significative du LDL-cholestérol de 14,1% par rapport à la statine seule.

	LDL-cholestérol	
	Statine 80 mg	Ezétimibe 10 mg + Statines 40 mg/80mg
Valeur de base	3,4 g/l	3,1 g/l
Valeur atteinte à 12 semaines	3,2 g/l	2,5 g/l

4. En cas de sitostérolémie familiale homozygote

Une étude :

Objectif : évaluer l'efficacité de l'ézétimibe 10 mg/j (n=30) par rapport au placebo (n=7), chez des patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote

Méthodologie

- étude multicentrique, randomisée, en double aveugle
- critères d'inclusion : sitostérolémie familiale homozygote (sitostérolémie > 0,05 g/l) ; âge >10 ans
- critère de jugement : variation de la sitostérolémie plasmatique par rapport aux valeurs initiales
- durée de l'étude : 8 semaines

Résultats : réduction significative de 25% de la sitostérolémie plasmatique par rapport au placebo.

TOLERANCE :

- en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ézétimibe ont été : céphalées, douleurs abdominales et diarrhée. Leur incidence a été comparable à celle du placebo
- en association avec une statine, les effets indésirables les plus fréquents ont été : céphalées, asthénie, douleurs abdominales, troubles du transit, flatulences, nausées et vomissements. Les études n'ont pas mis en évidence de risque musculaire ou hépatique accru par rapport à un traitement par statine seule.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.

L'efficacité a été démontré uniquement sur des critères biologiques. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des statines. EZETROL, n'ayant pas en l'état du dossier montré un bénéfice clinique en termes de morbidité, doit être actuellement considéré comme un traitement de deuxième intention.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

- Chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire et qui ne sont pas contrôlés par une statine seule : ASMR III pour meilleure tolérance, par rapport à la colestyramine
- Chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré : ASMR III par rapport à la colestyramine.
- En association avec une statine, en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote : ASMR III par rapport à la colestyramine
- En cas de sitostérolémie homozygote : ASMR II

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

En l'attente de nouvelles recommandations, la prise en charge de l'hypercholestérolémie devrait suivre les recommandations de l'AFSSAPS, actuellement en vigueur.

Chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire et qui ne sont pas contrôlés par une statine seule, la poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de graisses, exercice physique) et la prise en charge des autres facteurs de risque comme l'intoxication tabagique sont la première stratégie à mettre en œuvre.

Il faut ensuite vérifier que le patient est correctement informé quant au risque cardio-vasculaire potentiel et qu'il prend régulièrement le traitement. En effet, la mauvaise observance est la première cause de non atteinte des objectifs thérapeutiques.

La posologie journalière délivrée influence également l'efficacité et l'atteinte des objectifs thérapeutiques. Il est à noter qu'en pratique, les statines sont souvent prescrites à des posologies inférieures à celles ayant démontré un bénéfice clinique dans les différentes études de morbidité.

Lorsque le traitement par statine est pris régulièrement et à une posologie appropriée, et que l'hypercholestérolémie n'est pas contrôlée, le prescripteur peut associer la colestyramine.

EZETROL, spécialité dont l'efficacité est probablement comparable et dont la tolérance est probablement meilleure, pourrait constituer une alternative avantageuse à la colestyramine dans cette situation. Néanmoins, aucune étude ayant comparé directement les deux médicaments n'est disponible actuellement.

La stratégie d'ajouter de l'ézétimibe doit être mise en balance avec la stratégie d'optimisation d'un traitement par statines.

Chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix entre deux médicaments : la colestyramine ou les fibrates.

La colestyramine est utilisée de préférence dans l'hypercholestérolémie de type IIa avec élévation des LDL contenant du cholestérol. EZETROL, spécialité d'efficacité probablement équivalente et mieux tolérée, pourrait constituer une alternative avantageuse à la colestyramine dans cette situation.

Les fibrates sont utilisés de préférence dans les hypercholestérolémies de type IIb avec élévation des LDL mais aussi des VLDL contenant des triglycérides. EZETROL, spécialité d'efficacité sur la réduction du cholestérol probablement comparable à celle des fibrates, pourrait constituer une alternative dans cette situation.

Néanmoins, aucune étude ayant comparé EZETROL aux fibrates ou à la colestyramine n'est disponible actuellement.

Par ailleurs, la tolérance aux statines étant souvent dose-dépendante, très peu de patients ont probablement une intolérance absolue aux statines.

En association avec une statine chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la stratégie thérapeutique est proche de celle de la première indication. Le traitement des formes sévères associe actuellement les aphérèses de LDL au traitement médicamenteux.

La sitostérolémie homozygote est une maladie génétique extrêmement rare, provoquant essentiellement des troubles neurologiques et cardio-vasculaires. EZETROL est le premier médicament ayant fait la preuve de son efficacité biologique dans cette pathologie.

4.4. Population cible

1. Chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire et qui ne sont pas contrôlés par une statine seule

La population cible d'EZETROL est représentée par les personnes qui n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques malgré un traitement approprié par les statines actuellement disponibles et une bonne observance du traitement.

D'après les données du panel Thales, environ 3,7 millions de patients étaient traités par une statine en 2001.

Parmi ces patients, un maximum de 35% n'atteignent pas actuellement les objectifs thérapeutiques (toutes posologies confondues), soit environ 1,3 millions de personnes.

Selon les différentes études et données disponibles, (notamment HPS et Giral, 2003), environ 50% des patients traités par statine ne seraient pas observants. En excluant les patients n'ayant pas atteint les objectifs thérapeutiques en raison d'une mauvaise observance du traitement par statine, la population cible d'EZETROL serait de maximum **650 000** personnes.

Il est à noter que la population cible est susceptible d'augmenter à l'avenir, pour deux raisons :

- L'hypercholestérolémie serait sous-diagnostiquée et/ou sous-traitée en France. Selon un rapport de la DGS, 20% à 30% des adultes seraient hypercholestérolémiques.
- Les recommandations sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie et du risque cardio-vasculaire global risquent d'évoluer et de retenir des seuils plus bas pour les objectifs du LDL-C.

2. Chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré

Le traitement par statine est inapproprié ou mal toléré dans environ 1% des cas.

En considérant que les 3,7 millions de patients traités par statines représentent les 99% des patients chez qui une statine est justifiée, appropriée et bien tolérée, la population cible dans cette indication serait d'environ **37 000** patients.

3. En association avec une statine chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote

L'incidence de l'hypercholestérolémie familiale homozygote serait de 1 cas pour 1 million de naissances. L'espérance de vie de ces patients étant inférieure à l'espérance de vie moyenne de la population, la population cible dans cette indication ne devrait pas dépasser **50** patients.

4. En cas de sitostérolémie homozygote

Il s'agit d'une maladie très rare, dont la prévalence n'est pas connue précisément. Elle ne devrait pas dépasser **10** patients.

La population cible totale d'EZETROL dans l'ensemble de ces indications devrait donc être au maximum de **700 000** patients

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/20, B/50).

La Commission souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi des patients concernant notamment :

- les conditions de prescription, les indications et les traitements associés
- l'atteinte des objectifs thérapeutiques

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%