



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 mai 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 20/12/2008 (JO du 28/12/2008)

EZETROL 10 mg, comprimés sous plaquettes pelables unidoses
B/28, CIP 362 269-9

EZETROL 10 mg, comprimés sous plaquettes thermoformées
B/28, CIP 362 270-7

Ezétimibe

Liste I

Code ATC : AC10AX09

Date de l'AMM : 11 juin 2003

Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription et réévaluation du SMR conformément à l'article R-163 du code de la sécurité sociale et suite à la saisine de la DGS.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ezétimibe

1.2. Indications

« 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.

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).

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. »

1.3. Posologie (cf RCP)

« Voie orale. Pendant toute la durée du traitement par EZETROL, le patient devra suivre un régime hypolipémiant 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. »

Population particulières : cf. RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

C : Système cardiovasculaire
C10 : Hypolipémiants
C10A : Hypcholestérolémiants et hypotriglycéridémiants
C10AX : Autres hypolipémiants
C10AX09 : Ezétimibe

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Dans la même classe, il n'existe pas d'autres inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol et celle des phytostérols.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres spécialités indiquées dans le traitement des dyslipidémies non contrôlées par statines ou en cas d'intolérance à celles-ci :

- colestyramine : QUESTRAN,
- acide nicotinique : NIASPAN.

Et tous les autres médicaments hypolipémiants : fibrates.

3. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 12 et 26 novembre 2003

SMR : 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 morbi-mortalité, doit être actuellement considéré comme un traitement de deuxième intention.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

ASMR :

- o 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
- o 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.
- o En association avec une statine, en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote : ASMR III par rapport à la colestyramine
- o En cas de sitostérolémie homozygote : ASMR II

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé 66 références bibliographiques dont 48 études cliniques.

Seules les nouvelles études disponibles depuis l'inscription d'EZETROL (avis du 26 novembre 2003) portant sur des critères cliniques en termes de morbi-mortalité ou d'atteinte vasculaire (critère intermédiaire) et/ou de tolérance seront détaillées dans cet avis.

Les données relatives aux conditions d'utilisation de ces spécialités seront également présentées et analysées.

4.1. Efficacité

Seules les études comparatives, randomisées, contrôlées versus placebo ou traitements actifs seront développées dans cet avis. Les abstracts sont exclus.

4.1.1. Etudes sur les paramètres lipidiques

La majorité des études déposées par le laboratoire ont eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'ézétimibe en association avec une statine sur les paramètres biologiques (taux de LDL-c) dans différentes populations de patients :

- l'étude EASE¹ qui a évalué l'efficacité de l'ajout d'ézétimibe à un traitement par statine par rapport à la statine seule en termes de réduction du taux de LDL-c chez 2 908 patients hypercholestérolémiques suivis pendant 6 semaines.
- L'étude Stein 2004² qui a évalué l'efficacité de l'ajout d'ézétimibe à un traitement par atorvastatine par rapport à l'atorvastatine seule en termes de taux de répondeurs (pourcentage de patients avec LDL-c $\leq$ 1 g/l) chez 596 patients à haut risque cardiovasculaire et non contrôlés suivis pendant 4 semaines.
- L'étude Barrios 2005³ qui a évalué l'efficacité de l'association ézétimibe 10 mg/simvastatine 20 mg par rapport à l'atorvastatine 20 mg en termes de réduction du taux de LDL-c chez 435 patients à haut risque cardiovasculaire, non contrôlés par atorvastatine 10 mg suivis pendant 6 semaines.
- L'étude EASEGO⁴ qui a évalué l'association ézétimibe 10 mg/simvastatine 20 mg par rapport à l'atorvastatine 20 mg et la simvastatine 40 mg en termes de taux de répondeurs (pourcentage de patients avec LDL-c $\leq$ 1 g/l) chez 367 patients à haut risque cardiovasculaire et/ou un diabète de type II et non contrôlés par atorvastatine 10 mg ou simvastatine 20 mg suivis pendant 12 semaines.
- L'étude Leiter 2008⁵ qui a évalué l'efficacité de l'association ézétimibe 10 mg/atorvastatine 40 mg par rapport à l'atorvastatine 80 mg en termes de réduction du taux de LDL-c chez 556 patients à haut risque cardiovasculaire et non contrôlés par atorvastatine 40 mg suivis pendant 6 semaines.
- L'étude Cruz-Fernandez 2005⁶ qui a évalué l'efficacité de l'association ézétimibe 10 mg/atorvastatine 10 ou 20 mg (résultats poolés) par rapport à l'atorvastatine 10 ou 20 mg (résultats poolés) en termes de taux de répondeurs (pourcentage de patients avec

¹ Pearson et al. "A community based, randomised trial of ezetimibe added to statine therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL-c in hypercholesterolemic patients : the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial" Mayo Clin Proc 2005;80(5):587-95.

² Stein et al. "Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin" Am heart Journal, september 2004;148:447-55.

³ Barrios et al. "Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20mg/day compare to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease" Int J Clin Pract December 2005;59:1377-86.

⁴ Roeters et al. "The efficacy of statin monotherapy uptitration versus switching to ezetimibe/simvastatin: result of the EASEGO study" Current medical research and opinion 2008;24:685-94.

⁵ Leiter et al. "Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease" Am J Cardiol 2008;102:1495-501.

⁶ Cruz-Fernandez et al. "Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with on-going atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease" Int J Clin Pract June 2005;59:619-27.

LDL-c ≤ 1 g/l) chez 444 patients avec maladie coronaire et non contrôlés par atorvastatine 10 ou 20 mg suivis pendant 6 semaines.

- L'étude IN-CROSS (Farnier 2009⁷) qui a évalué l'efficacité de l'association ézétimibe 10 mg/simvastatine 20 mg par rapport à la rosuvastatine 10 mg en termes de pourcentage de réduction du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement chez 618 patients hypercholestérolémiques à haut risque cardiovasculaire non contrôlés par une statine seule qui pouvait être : atorvastatine 10 ou 20 mg, fluvastatine 80 mg, pravastatine 40 mg, rosuvastatine 5 mg ou simvastatine 20 ou 40 mg.

Ces études ont confirmé l'efficacité de l'ézétimibe en association à une statine (simvastatine, atorvastatine) sur la réduction du LDL-c (critère biologique). Dans la mesure où elles ne concernent pas l'évaluation de l'efficacité clinique, ces études ne sont pas développées dans cet avis.

4.1.2. Etudes d'impact sur l'atteinte vasculaire (critère d'efficacité intermédiaire)

Etude ENHANCE⁸

Méthode et objectifs : Etude comparative simvastatine 80 mg (n= 320) versus simvastatine 80 mg + ézétimibe (n= 322) randomisée en double-aveugle, réalisée chez 642 patients avec une hypercholestérolémie familiale dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'ézétimibe en termes de progression de l'athérosclérose après 24 mois de traitement.

Critères d'inclusion : patients adultes de 30 à 75 ans avec une hypercholestérolémie familiale et un taux de LDL-c $\geq 2,1$ g/l à l'inclusion chez les patients non traités ou après la période de run-in sous placebo chez les patients pré-traités par hypocholestérolémiant.

Critère principal d'évaluation : variation moyenne (mm) de l'épaisseur de l'intima média (EIM) carotidienne après 24 mois de traitement par rapport à l'état initial.

Critère secondaire, notamment : variation du taux de LDL-c après 24 mois de traitement par rapport à l'état initial.

Résultats : analyse en intention de traiter (LOCF)

Les caractéristiques de patients à l'inclusion étaient globalement comparables à l'exception de l'IMC plus élevé dans le groupe simvastatine + ézétimibe ($27,4 \pm 4,6$ versus $26,7 \pm 4,4$, $p=0,047$).

A l'inclusion, les EIM étaient respectivement de $0,69 \pm 13$ mm et $0,70 \pm 13$ mm dans les groupes simvastatine + ézétimibe et simvastatine seule.

Après 24 mois de traitement, la variation moyenne de l'EIM carotidienne (critère principal) n'a pas été statistiquement différente entre les deux groupes : $0,0111 \pm 0,0038$ mm dans le groupe simvastatine + ézétimibe versus $0,0058 \pm 0,0037$ mm dans le groupe simvastatine seule, différence $0,0053$ mm, NS. Une réduction statistiquement significative du taux de LDL-c a été observée dans le groupe simvastatine + ézétimibe par rapport au groupe simvastatine seule : $-55,6 \pm 0,9$ mg/l versus $-39,1 \pm 0,9$ mg/l, $p<0,01$.

Conclusion

L'ajout de l'ézétimibe à une forte dose de simvastatine (80 mg) chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale n'a pas permis de réduire significativement l'EIM par rapport à la simvastatine seule, bien que les taux de LDL-c aient été réduits de manière significative. La corrélation entre la baisse du taux de LDL-c et l'évolution de l'athérosclérose n'a pas été établie dans cette étude. Les conséquences de la réduction de l'EIM (critère intermédiaire) en termes d'impact sur la morbi-mortalité ne sont, à ce jour, pas établies.

⁷ Farnier et al. « Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – The IN-CROSS study » Int J Clin Pract 2009.

⁸ Kastelstein et al. "Simvastatin with or without Ezetimibe in familial hypercholesterolemia", N. Engl. J. Med. April 3, 2008 358;14:1431-43.

Etude SANDS⁹

Cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité de stratégies thérapeutiques dite « agressive » (2 groupes) consistant à atteindre une valeur cible de LDL-c à 0,7 g/l, à une stratégie standard consistant à atteindre une valeur cible de LDL-c à 1 g/l en termes de variation de l'EIM.

Les stratégies dites agressives comportaient deux groupes : statine en monothérapie (n=154) et statine + ézetimibe (n=69). La stratégie standard reposait sur l'administration d'une statine en monothérapie (n=204).

Dans la mesure où les stratégies thérapeutiques dites « agressives » n'ont pas, à ce jour, démontrées leur intérêt en termes de morbi-mortalité, les résultats de cette étude ne sont pas développés dans cet avis.

4.1.3. Etudes de morbi-mortalité

Etude SEAS¹⁰

Méthode et objectifs : Etude comparative ézetimibe 10 mg + simvastatine 40 mg (n= 944) versus placebo (n= 929) randomisée en double-aveugle, réalisée chez 1 873 patients avec une sténose aortique légère à modérée dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association en termes d'événement cardiovasculaire majeur après 4 ans de traitement.

Critères d'inclusion : patients adultes de 45 à 85 ans avec une sténose aortique légère à modérée évaluée par échocardiographie.

Critère principal d'évaluation : pourcentage de patients présentant un événement cardiovasculaire majeur (critère combiné associant : mortalité cardiovasculaire, remplacement de valve aortique, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde non fatal, hospitalisation pour angor instable, pontage coronarien, angioplastie coronaire et AVC non hémorragique).

Résultats : analyse en intention de traiter

Après 4 ans de traitement, le pourcentage de patients avec un événement cardiovasculaire observé n'a pas été statistiquement différent : 35,3% (333/944 patients) dans le groupe ézetimibe 10 mg + simvastatine 40 mg versus 38,2% (355/929 patients) dans le groupe placebo, HR 0,96 [0,83 – 1,12], NS.

Etudes en cours :

Trois autres études de morbi-mortalité sont actuellement en cours : études MOBS, SHARP¹¹ et IMPROVE-IT¹². Les résultats de ces études sont prévus pour 2010 (étude SHARP) et 2013 (études MOBS et IMPROVE-IT).

Dans l'attente des résultats de ces trois études, l'efficacité d'EZETROL et d'INEGY n'a, à ce jour, pas été démontrée sur un critère clinique de morbi-mortalité.

4.2. Tolérance

4.2.1. Données de tolérance issues des études détaillées ci-dessus

⁹ Fleg et al. "Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes" J Am Coll Cardiol 2008;52:2198-205.

¹⁰ Rossebo et al. "Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis" New England Journal of Medicine September 2, 2008;359:1-14.

¹¹ Baigent et al. "Study of Heart and Renal Protection (SHARP)" Kidney International, Vol. 63, Supplement 84 (2003), pp. S207–S210

¹² Cannon et al. "Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): Comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes" Am Heart J 2008;156:826-32.

Etude ENHANCE

Dans cette étude, 107/363 patients (29,5%) des patients du groupe simvastatine seule versus 122/357 patients (34,2%) dans les groupes ézetimibe + simvastatine ont présentés des effets indésirables (le type d'effets n'est pas décrit dans la publication).

Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été comparables dans les deux groupes : 34/363 (9,4%) versus 29/357 (8,1%).

Etude SEAS

Au cours des 4 ans de traitement, 854/943 patients (90,6%) du groupe ézetimibe 10 mg + simvastatine 40 mg versus 852/929 patients (91,7%) du groupe placebo ont présenté des événements indésirables.

Des élévations significatives des taux d'ALAT et ASAT (> 3 fois la limite normale) ont été observées chez 16/925 patients (1,7%) du groupe ézetimibe 10 mg + simvastatine 40 mg versus 5/915 (0,5%) du groupe placebo, $p=0,03$.

Une augmentation de l'incidence du taux de cancer a également été observée : 105/943 (11,1%) versus 70/929 (7,5%), $p<0,01$.

4.2.2. Etudes de tolérance

Etude Peto 2008¹³

Dans cette étude, les données de tolérance issues des trois études SEAS, SHARP et IMPROVE-IT ont été groupées et re-analysées. Compte-tenu de la multiplicité des hypothèses testées, les conclusions ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire. Par ailleurs, les événements considérés sont des événements rares avec des effets "traitement" souvent non significatifs et hétérogènes, donc d'interprétation difficile. Enfin, l'hypothèse d'un effet de l'ézetimibe sur le processus métastatique n'a pas été testée.

Méta-analyse de Kashani 2008¹⁴

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer le profil de tolérance de l'association ézetimibe + statine par rapport aux statines en monothérapie.

Les études randomisées, en double aveugle, versus statine en monothérapie réalisées chez des patients adultes (au moins 100 patients par groupe) hypercholestérolémiques et publiées entre 1966 et 2006, ont été sélectionnées.

Selon ces critères, 18 études, dans lesquelles les effets indésirables étaient rapportés, ont été retenues pour l'analyse ($n=14\ 471$).

Résultats :

Myalgies : des myalgies ont été rapportées dans 7/18 études ($n=3\ 185$). La fréquence des myalgies n'a pas été statistiquement différente entre les groupes de traitement :

- Association ézetimibe / statine versus statine seule : RR 0,86, IC 95% [0,60 ; 1,66],
- Ezetimibe versus statine : RR 0,32, IC 95% [0,06 ; 1,66].

Elévations des CPK : des élévations de CPK ont été rapportées dans 7/18 études ($n=5\ 611$). La fréquence de ces élévations n'a pas été statistiquement différente entre les groupes de traitement :

- Association ézetimibe / statine versus statine seule : RR 0,84, IC 95% [0,10 ; 6,81],
- Ezetimibe versus statine : RR 3,20, IC 95% [0,20 ; 50,50].

Rhabdomyolyses : des rhabdomyolyses ont été rapportées dans les 18 études ($n=14\ 471$). La fréquence de ces rhabdomyolyses n'a pas été statistiquement différente entre les groupes de traitement :

- Association ézetimibe / statine versus statine seule : RR 0,67, IC 95% [0,27 ; 1,70],

¹³ Peto et al. "Analyses of cancer data from three ezetimibe trials" N Engl J Med 2008;359:1-10.

¹⁴ Kashani et al. "Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials" Am J cardiol 2008;101:1606-13.

- Ezétimibe versus statine : RR 0,97, IC 95% [0,20 ; 4,60].

Elévations des transaminases : des élévations des transaminases ont été rapportées dans les 18 études (n=14 471). La fréquence de ces élévations n'a pas été statistiquement différente entre les groupes de traitement :

- Association ézétimibe / statine versus statine seule : RR 1,55, IC 95% [0,99 ; 2,44],
- Ezétimibe versus statine : RR 0,74, IC 95% [0,19 ; 2,88].

Troubles gastro-intestinaux : Ces troubles ont été rapportés dans 7/18 études (n=3 981) et représentent l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. Leur fréquence n'a été statistiquement différente entre les groupes de traitement :

- Association ézétimibe / statine versus statine seule : RR 1,07, IC 95% [0,82 ; 1,38],
- Ezétimibe versus statine : RR 1,14, IC 95% [0,62 ; 2,10].

Conclusion: Les auteurs ont conclu que la fréquence des effets indésirables rapportés dans ces études (myalgies, élévations des CPK et transaminases, rhabdomyolyses et troubles gastro-intestinaux) n'a pas été statistiquement différente entre l'ézétimibe seul ou en association avec une statine par rapport à une statine seule.

4.2.3. Pharmacovigilance et PSUR

Le dernier PSUR disponible sur l'exposition à l'ézétimibe couvre la période du 17 avril au 16 octobre 2008 et concerne 1 544 670 patients années dont 18 310 exposés au cours d'essais cliniques.

Au cours de cette période, 954 effets indésirables spontanément rapportés et 8 issus d'essais cliniques ont été notifiés dont 314 ont été considérés comme graves.

Les effets les plus fréquemment observés ont été :

- « troubles musculo-squelettiques » (myalgies) : 33,4%,
- « investigation » (augmentations des CPK et ASAT/ALAT) : 24,3%,
- « troubles généraux » (fatigue, asthénie, douleur, malaise) : 20,4%,
- « troubles gastro-intestinaux » (diarrhée, nausées, pancréatite) : 18%.

Au regard des résultats de l'étude SEAS, une analyse cumulative des cas de cancers notifiés depuis 2003 a été présentée dans le dernier PSUR. Depuis, 2003, 61 cancers / 14 568 961 patients années ont été notifiés dont 21/ 1 554 670 patients années en 2008.

4.2.4. Modifications du RCP

Depuis 2003, les paragraphes « effets indésirables » de ces spécialités ont été modifiés dans les rectificatifs d'AMM.

Un paragraphe relatif aux effets indésirables liés à l'association ézétimibe + fibrates a été rajouté (cf. RCP). Les données relatives aux effets indésirables biologiques (élévations des CPK et ASAT/ALAT ont également été développées.

Enfin, un paragraphe relatif aux effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché du médicament a été rajouté :

- « Troubles des systèmes lymphatique et sanguin : thrombocytopénie
- Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, incluant rash, urticaire, anaphylaxie et angio-œdème
- Troubles psychiatriques : dépression
- Troubles du système nerveux : étourdissement, paresthésie
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, pancréatite
- Troubles hépatobiliaires : hépatite, lithiase biliaire, cholécystite
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgies, myalgies; myopathie/rhabdomyolyse
- Valeurs biologiques : augmentation des transaminases; augmentation des CPK. »

Ces événements indésirables ayant été rapportés de façon spontanée, leur fréquence réelle n'est pas connue et ne peut donc pas être estimée. »

4.3. Conclusion

Efficacité :

Les études déposées dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'ézétimibe en association à une statine versus la statine seule en termes de réduction des taux de LDL-c, confirment l'efficacité de l'association de l'ézétimibe à une statine versus une statine seule, observée dans les études prises en compte dans les précédents avis de la Commission de la Transparence.

Dans l'étude ENHANCE, après 24 mois de traitement, la variation moyenne de l'EIM carotidienne (critère principal) n'a pas été statistiquement différente entre les deux groupes comparés : $0,0111 \pm 0,0038$ mm dans le groupe simvastatine + ézétimibe versus $0,0058 \pm 0,0037$ mm dans le groupe simvastatine seule, différence 0,0053 mm, NS. L'ajout de l'ézétimibe à une forte dose de simvastatine (80 mg) chez des patients avec hypercholestérolémie familiale n'a pas permis de réduire significativement l'EIM par rapport à la simvastatine seule bien que les taux de LDL-c aient été réduits de manière significative. La corrélation entre la baisse du taux de LDL-c et l'évolution de l'athérosclérose n'a pas été établie dans cette étude. Les conséquences de la réduction de l'EIM (critère intermédiaire) en termes d'impact sur la morbi-mortalité ne sont, à ce jour, pas établies.

Dans l'étude SEAS après 4 ans de traitement, aucune différence statistiquement significative en termes de pourcentage de patients avec un événement cardiovasculaire n'a été observé dans le groupe ézétimibe 10 mg / simvastatine 40 mg par rapport au groupe placebo : 35,3% (333/944 patients) versus 38,2% (355/929 patients), HR 0,96 [0,83 – 1,12], NS.

Dans ces études, l'efficacité de l'ézétimibe en association à une statine a été démontrée sur un critère intermédiaire, le LDL-c. Dans l'attente des résultats des études SHARP (2010), MOBS et IMPROVE-IT (2013), l'efficacité de l'ézétimibe en association à une statine n'a, à ce jour, pas été démontrée sur un critère clinique de morbi-mortalité.

Tolérance :

Dans l'étude ENHANCE, les effets indésirables et les arrêts de traitement ont été comparables dans les deux groupes de traitement ézétimibe versus ézétimibe + simvastatine.

Dans l'étude SEAS, après 4 ans de traitement les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- élévations significatives des taux d'ALAT et ASAT (> 3 fois la limite normale) : 1,7% dans le groupe ézétimibe 10 mg + simvastatine 40 mg versus 0,5% dans le groupe placebo, $p=0,03$,
- augmentation de l'incidence du taux de cancer : 11,1% le groupe ézétimibe 10 mg + simvastatine 40 mg versus dans le groupe placebo 7,5%), $p<0,01$.

La méta-analyse de Kashani, qui a inclus 18 études, a conclu à un profil de tolérance comparable de l'association ézétimibe + statine par rapport aux statines en monothérapie en termes de myalgies, d'élévations des CPK et des transaminases, des rhabdomyolyse et des troubles gastro-intestinaux.

Dans le dernier PSUR disponible (période du 17 avril au 16 octobre 2008), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : troubles musculo-squelettiques (33,4%), augmentations des CPK et ASAT/ALAT (24,3%), troubles généraux tels que fatigue, asthénie, douleur, malaise (20,4%), troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausées, pancréatite (18%).

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Données IMS-EPPM

Selon les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile août 2008), EZETROL a fait l'objet de 347 000 prescriptions.

EZETROL a été prescrit dans les anomalies du métabolisme lipidique dans 73% des cas et dans les infarctus du myocarde aigu dans 2,6% des cas.

Les prescriptions de ces spécialités s'effectuent dans le cadre d'un traitement au long cours (durée moyenne de 70 jours) à une posologie moyenne de 1 comprimé par jour.

Analyse des conditions d'utilisation (cf. annexe)

Suite à une demande d'étude de la Commission de la Transparence, dans son avis du 26 novembre 2003, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude observationnelle et d'une enquête *ad hoc* renseignant les conditions d'utilisation de l'ézétimibe.

Il a été mis en place une étude observationnelle descriptive transversale réalisée auprès de 1 200 médecins généralistes (panel Thalès). Deux sources de données de l'observatoire Thalès sont utilisées : d'une part, les données issues des informations collectées en routine dans la base de données médicales Thalès sur une période de 12 mois (entre janvier 2007 et décembre 2007), d'autre part, des données collectées au moyen d'une enquête *ad hoc* réalisée auprès des médecins généralistes du panel Thalès (entre le 03 octobre 2006 et le 31 décembre 2007), utilisant des questionnaires informatisés qui se déclenchent automatiquement et immédiatement après la prescription d'EZETROL ou d'INEGY.

Dans le cadre de l'étude observationnelle, 912 médecins ont prescrit l'ézétimibe à 3 440 patients dont 1 123 sous EZETROL seul et 2 317 sous association statine/ézétimibe (1 905, sous INEGY). Entre ces patients, les proportions d'hommes, de patients diabétiques et de patients avec HDL cholestérol < 1 mmol/l sont plus importantes chez les patients sous association statine/ézétimibe, tandis que la proportion de prescriptions en prévention primaire est plus importante chez les patients sous EZETROL seul. L'âge, l'hypertension artérielle et le diabète sont les facteurs de risque cardio-vasculaire les plus fréquents. Les proportions d'hommes et de traitements prescrits en prévention secondaire sont plus importantes chez les patients sous ézétimibe par rapport aux autres patients traités par d'autres hypolipémiants. La prescription d'ézétimibe a été réalisée dans 61,6% des cas en association avec 1 statine en traitement de 2^{ème} intention dont 1 736 prescriptions de INEGY, dans 32,6% des cas en monothérapie et dans 5,8% des cas en association avec 1 statine en traitement de 1^{ère} intention. La prescription d'INEGY s'est souvent substituée à celle d'une statine avec lesquelles l'EZETROL peut être associé, cependant l'association d'INEGY avec une statine a été retrouvée chez 79 patients.

Les données de l'enquête *ad hoc* proviennent des questionnaires écrans renseignés par 285 médecins du panel THALES. Cette enquête présente de nombreuses données manquantes. De ce fait, les résultats qui ne concernent que 818 patients (418 sous EZETROL seul et 400 sous ézétimibe en association) sur un total de 2827 déclenchements de questionnaire écran, ne porte pas sur une population de patients et de médecins représentatifs du panel initial. Dans cette étude, le taux de respect de l'AMM est de 76.6% sous EZETROL seul, de 83,9% sous INEGY et de 90.4% sous EZETROL + statine. L'ensemble des résultats de ces études est présenté en annexe.

Par ailleurs, l'étude sur la morbi-mortalité qui avait été également demandée, est actuellement en cours (protocole validée le 12 février 2008). Les résultats seront disponibles en 2011.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du Service Médical Rendu

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

Le rapport efficacité/effets indésirables d'EZETROL est moyen.

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

L'efficacité de l'ézétimibe a été démontrée uniquement sur des critères biologiques. Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des statines. EZETROL, n'ayant pas à ce jour démontré un bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité, doit être considéré comme un traitement de deuxième intention.

Chez les patients insuffisamment contrôlés par statines ou intolérants à celles-ci, il existe des alternatives thérapeutiques : acide nicotinique, cholestyramine, fibrates.

Intérêt de Santé Publique :

Le fardeau induit par les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie est majeur. Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts.

A ce jour, au vu des données cliniques disponibles, la spécialité EZETROL diminue le taux de LDL-c, mais en absence de données de morbi-mortalité, l'impact de la spécialité EZETROL n'est pas évaluable.

De ce fait, Il n'a pas été démontré d'intérêt de santé publique pour la spécialité EZETROL.

Le service médical rendu par EZETROL reste important.

6.2. Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les patients avec une hypercholestérolémie primaire qui ne sont pas contrôlés par une statine seule, EZETROL en association aux statines, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

Chez les patients avec une hypercholestérolémie primaire pour lesquels un traitement par statine est contre-indiqué ou mal toléré, en l'absence de données de morbi-mortalité, EZETROL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

En cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote, EZETROL, en association avec une statine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la colestyramine.

En cas de sitostérolémie homozygote, EZETROL apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II).

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique de référence

La prise en charge de l'hypercholestérolémie doit suivre les recommandations de l'AFSSAPS 2005¹⁵ actuellement en vigueur. La conduite thérapeutique est guidée par des seuils de LDL-c, différents selon le niveau de risque cardio-vasculaire du patient.

Chez les patients dyslipidémiques non 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, en particulier le tabagisme, sont la première stratégie à mettre en œuvre.

Il faut ensuite vérifier que le patient est correctement informé de son 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.

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

En association avec une statine lorsque l'effet sur l'abaissement du cholestérol n'est pas suffisant, l'acide nicotinique pourrait constituer une alternative à la colestyramine ou à l'ézétimibe. Néanmoins, aucune étude ayant comparé directement ces médicaments n'est disponible actuellement.

L'abaissement des concentrations sériques de LDL-c est un critère intermédiaire d'efficacité de la prévention cardiovasculaire par les hypolipémiants. Lorsqu'une association d'hypolipémiants peut être envisagée, son choix dépend de l'anomalie lipidique résiduelle sous monothérapie :

- pour abaisser le LDL-c, les associations statine+ézétimibe et statine+colestyramine sont possibles ;
- pour agir sur les triglycérides et le HDL-c, l'association statine+acide nicotinique est possible.

Chez les patients dyslipidémiques et chez lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix entre trois médicaments : les fibrates, la colestyramine, l'ézétimibe. Les fibrates sont utilisés de préférence dans les dyslipidémies mixtes avec élévation des LDL-c et des triglycérides et diminution du HDL-c, alors que la colestyramine et l'ézétimibe seraient utilisés de préférence dans l'hypercholestérolémie pure.

Place d'EZETROL

Au regard des données disponibles, en l'absence de données de morbi-mortalité, la prescription d'EZETROL en association aux statines doit être réservée, en deuxième intention aux patients insuffisamment contrôlés (loin de l'objectif de LDL) par une statine seule.

La prescription d'EZETROL en monothérapie doit être réservée aux patients chez lesquels une statine est contre-indiquée ou mal tolérée.

6.4. 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 en association à une statine 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 Thalès, environ 5,3 millions de patients étaient traités par une statine en 2007.

¹⁵ « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique » Recommandations Afssaps, mars 2005.

Parmi ces patients, un maximum de 35% n'atteignent pas actuellement les objectifs thérapeutiques (toutes posologies confondues), soit environ 1,8 millions de personnes.

Selon les différentes études et données disponibles, 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 au maximum de 900 000 personnes.

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 1,1% des cas. En effet, environ 1% des patients présenteraient des effets indésirables non sévères¹⁶ et 0,1% sévères¹⁷.

En considérant que les 5,3 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 58 000 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.

6.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux d'EZETROL boîte de 28.

Conditionnements : Boîtes de 28 : non adaptées aux conditions de prescription

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours

Taux de remboursement : 65%

¹⁶ Thompson et al. « Statin associated myopathy » JAMA, April 2, 2003 :vol 289 :1681-90.

¹⁷ Bruckert et al. « Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study » Cardiovascular Drugs therapy 2006, 19, 403-14.

ANNEXE

AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTE PUBLIQUE SUR LES RESULTATS PRELIMINAIRES DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION EZETROL®/INEGY®

PROTOCOLE : Etude observationnelle des conditions d'instauration du traitement par EZETROL (ézétimibe) et INEGY (ézétimibe+ simvastatine) en pratique médicale de ville
VERSION : Rapport préliminaire (année 2007), version d'avril 2008
SPECIALITE : EZETROL/INEGY
LABORATOIRE : MSD
DATE AVIS : 01/07/2008

I. RAPPEL DE LA DEMANDE

Une étude a été demandée par la Commission de la Transparence dans son avis du 26 novembre 2003. Le libellé est :

« 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.»

Cette demande d'étude a été intégrée à la convention CEPS du 06/12/04. Le libellé est :

« Le laboratoire s'engage à mener une étude épidémiologique sur une population représentative des patients traités par Ezetrol®, en conditions réelles de prescription, et sur le long terme. Cette étude devra permettre :

- de décrire, à court terme, les modalités de prescription (indications, co-prescriptions), et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie en particulier traitements antérieurs),
- de décrire à court terme, la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé,
- d'évaluer, à long terme, l'impact de ce médicament sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité et de tolérance (critères à définir par le comité scientifique).»

Dans son avis du 21/09/05 pour INEGY (ézétimibe + simvastatine), la Commission de Transparence a signifié au laboratoire d'étendre aux patients traités par INEGY, l'étude demandée pour les patients traités par EZETROL.

II. COMMENTAIRES METHODOLOGIQUES

L'étude mise en place est une étude observationnelle descriptive transversale réalisée auprès de 1 200 médecins généralistes (panel Thalès), représentatifs en France métropolitaine. Le protocole de cette étude a été validé par le groupe intérêt de Santé Publique (ISP) le 30/05/2006.

Deux sources de données de l'observatoire Thalès sont utilisées : d'une part, les données issues des informations collectées en routine dans la base de données médicales Thalès (BDD) sur une période de 12 mois (entre janvier 2007 et décembre 2007), d'autre part, des données collectées au moyen d'une enquête ad-hoc réalisée auprès des médecins généralistes du panel Thalès (entre le 03 octobre 2006 et le 31 décembre 2007), utilisant des questionnaires informatisés qui se déclenchent automatiquement et immédiatement après la prescription de EZETROL ou de INEGY.

La comparaison entre les 285 médecins actifs ayant participé à l'étude ad-hoc et les 1 200 médecins de la base Thalès montre des différences statistiquement significatives pour tous les critères analysés : chez les médecins actifs, il y a plus d'hommes, ils sont plus âgés et suivent plus de patients traités par hypolipémiants et plus de patients traités par ézétimibe. Ils ne peuvent donc pas être considérés comme représentatifs des médecins de France Métropolitaine (en admettant que la base Thalès des généralistes est représentative des médecins de France Métropolitaine). Le taux d'acceptation des médecins et des patients pour participer à l'étude *ad hoc* est faible (23,7 et 18,5%, respectivement). En l'absence des raisons ayant motivé le refus de participation des médecins et des patients, leur représentativité n'est pas établie. D'autres biais viennent grever la qualité des résultats :

- L'exclusion de l'analyse des patients n'ayant pas eu un bilan lipidique dans les mois précédents ;
- Le grand nombre de données manquantes, particulièrement pour ce qui concerne les motifs de prescription.

L'ensemble de ces éléments et leur impact sur les résultats devraient être discutés (analyse de sensibilité).

La firme n'a pas répondu à la demande du Groupe ISP de renseigner les raisons de refus des médecins de participer à l'étude.

Les résultats de cette étude *ad hoc* doivent donc être considérés avec précautions.

III. RESULTATS PRESENTES

1. Analyse des données de la base Thalès concernant les instaurations de traitement par EZETROL et INEGY

Au total, sur l'ensemble des 1 200 médecins du réseau Thalès, 912 (76%) étaient les prescripteurs initiaux d'ézétimibe chez 3 440 patients suivis régulièrement.

Parmi les 3 440 patients répertoriés dans la base Thalès comme relevant d'une instauration¹⁸ de traitement, 1 123 (33%) relevaient d'un traitement par EZETROL seul et 2 317 (67%) relevaient d'un traitement associant ézétimibe + statine (412 par EZETROL+ statine et 1 905 par INEGY).

Les patients de sexe masculin sont plus nombreux dans le groupe ézétimibe associé (61,6%) que dans le groupe EZETROL seul (53,2%) ($p < 0,001$).

Les patients traités par EZETROL seul sont plus âgés (64,4 ans en moyenne) que les patients traités par ézétimibe associé (62,6 ans, $p < 0,0001$).

Les patients sous EZETROL seul reçoivent plus fréquemment leur traitement dans le cadre d'une prévention primaire que les patients sous ézétimibe associé (73,5% vs 60,2%, $p < 0,001$).

Les facteurs de risque cardio-vasculaire associés à la dyslipidémie les plus souvent retrouvés chez les patients sous ézétimibe seul ou associé sont, quel que soit le type de prévention, un âge supérieur à 50 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes (78,1% des cas), une HTA (56,7%), un diabète (22,7%).

Les patients traités par EZETROL seul présentent moins souvent un tabagisme (6,9% vs 13,6%), un diabète (17,2% vs 25,4%), ainsi qu'un taux d'HDL cholestérol < 1 mmol/l (5,8% vs 9,5%) que les patients traités par ézétimibe en association avec une statine.

Au total, 13,9% des patients sous EZETROL seul et 12,0% des patients sous ézétimibe associé ne présentent aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie, 31,8% et 29,8% présentent 1 facteur de risque associé, 37,9% et 35,3% en présentent 2 et, enfin, 16,4% et 22,9% d'entre eux en présentent 3 ou plus ($p < 0,001$).

Comparativement aux patients traités par d'autres hypolipémiants :

- La proportion d'hommes est plus élevée dans le groupe ézétimibe (seul ou associé) que chez l'ensemble de ces patients (58,9% vs 54,6%, $p < 0,0001$) ;
- Les patients traités par ézétimibe sont plus jeunes que les patients recevant d'autres hypolipémiants (63,2 ans vs 64,8 ans, $p < 0,0001$) ;
- les patients traités par ézétimibe le sont plus souvent dans le cadre d'une prévention secondaire que les patients traités par d'autres hypolipémiants (35,5% vs 25,3%, $p < 0,001$) ;
- les facteurs de risque comme un tabagisme (9,5% vs 7,7%), un taux d'HDL cholestérol < 1 mmol/l (9,5% vs 7,7%) sont plus souvent retrouvés chez les patients traités par Ézétimibe ;
- la répartition du nombre de facteurs de risque entre patients sous ézétimibe et patients sous autres hypolipémiants ne présente pas de différence statistiquement significative ($p = 0,3643$).

Concernant les types de prescriptions d'instauration, l'analyse des données montre :

- 2118 patients (61,6%) ont reçu ézétimibe + statine en 2ème intention (50,5% INEGY et 11,1% EZETROL+ statine) ;
- 199 patients (5,8%) ont reçu ézétimibe + statine en 1ère intention (4,9% INEGY et 0,9% EZETROL+ statine) ;
- 1123 (32,6%) ont reçu EZETROL seul (sans statine sur la même ordonnance).

Les raisons de la prescription d'EZETROL seul après avoir éliminé une prise concomitante de statine ont été investiguées dans l'étude ad-hoc dont les résultats sont présentés ci-dessous.

Le plus souvent, la statine associée à EZETROL est Tahor® (28,6%), Crestor® (29,6%) ou Elisor® (8,7%).

Lorsqu'INEGY est prescrit, elle remplace le plus souvent ces mêmes spécialités, ainsi que Vasten®.

On peut noter également qu'INEGY a été associé à une statine chez 79 patients (2,3% des cas).

¹⁸ C'est-à-dire absence de traitement par ézétimibe au cours des 2 années précédentes.

2. Analyse des données de l'enquête ad-hoc (écrans complémentaires)

Sur les 798 médecins ayant accepté de participer à l'étude, 285 (36%) ont inclus des patients répondant aux questionnaires écrans qui se déclenchaient lors de la prescription d'ézétimibe.

Ces médecins diffèrent des médecins du panel Thalès, de manière statistiquement significative, sur l'ensemble des paramètres étudiés :

- le genre : ce sont plus souvent des hommes (83,9% vs 78,3%, $p = 0,0227$) ;
- l'âge : ils appartiennent plus souvent à la tranche d'âge des plus de 51 ans (63,5% vs 53,4%, $p = 0,007$) ;
- le nombre de patients traités par hypolipémiants et par ézétimibe : en 2007, ils ont traités, en moyenne, 146 patients par hypolipémiants et 12 patients par ézétimibe vs respectivement 129 et 8 pour l'ensemble des médecins du panel Thalès ($p < 0,001$).

Les données concernant 818 patients ont finalement été saisies sur 2827 déclenchements d'écran : 418 patients étaient traités par EZETROL seul (51,1%) et 400 patients par ézétimibe associé (48,9%). Les raisons fournies pour expliquer la différence entre les 2827 déclenchements et les 818 patients documentés (différence = 2009 patients) sont les suivantes :

- 522 déclenchements d'écran (18,5%) concernaient des patients qui ont refusé de participer à l'étude ;
- 1375 déclenchements (48,6%) concernaient en fait à un renouvellement de prescription ;
- 112 déclenchements (4,0%) concernaient des patients avec un bilan lipidique incomplet.

Les patients inclus dans l'étude ad-hoc ont été comparés aux patients de la base Thalès, en fonction du traitement instauré (EZETROL seul ou ézétimibe associé).

Concernant les patients traités par EZETROL seul, ils diffèrent de manière statistiquement significative des patients de la base Thalès sur le nombre de facteurs de risque : les patients traités par EZETROL seul présentent plus souvent aucun (16,3% vs 13,9%) ou 1 seul (37,1% vs 31,8%) facteur de risque associé à la dyslipidémie que les patients de la base Thalès ($p = 0,0423$), sans différence statistiquement significative sur le genre et l'âge.

Concernant les patients traités par ézétimibe associé, ce sont plus souvent des femmes (45% vs 38%, $p = 0,0122$). En revanche, ils ne diffèrent pas en fonction de l'âge ou du nombre de facteurs de risque associés à la dyslipidémie.

Dans cette étude, les 818 patients finalement inclus étaient le plus souvent de sexe masculin (54,8%), âgés en moyenne de 62,8 ans (+/- 11,5). Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur ces paramètres entre les patients traités par ézétimibe seul ou associé.

L'analyse a considéré 3 types d'antécédents cardio-vasculaires : maladie coronaire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et accident vasculaire cérébral (AVC), incluant les accidents ischémiques transitoires. Dans la plupart des cas, les patients ne présentaient aucun de ces antécédents et ont été considérés comme traités dans le cadre d'une prévention primaire (73,6% des cas).

Dans le cadre d'une prévention secondaire (26,4%), la répartition de ces 3 types d'antécédents était la suivante : 19,2% présentaient une maladie coronaire, 6,1% une AOMI et 3,9% un AVC. Par ailleurs, il existe une différence statistiquement significative selon qu'ézétimibe était donné seul ou en association : les patients traités par ézétimibe associé présentaient plus souvent une maladie coronaire (24,5% vs 14,1%) ou une AOMI (8,5% vs 3,8%) que les patients traités par EZETROL seul et étaient donc traités plus souvent dans le cadre d'une prévention secondaire (32,3% vs 20,8%, $p < 0,001$).

Concernant les facteurs de risque associés à la dyslipidémie, les plus fréquemment reportés ont été : un âge supérieur à 50 ans pour les hommes et 60 ans pour les femmes (72,2% des cas), une HTA (54,9%) et un diabète (24,2%). Les deux populations (EZETROL seul et ézétimibe associé) différaient selon le nombre de facteurs de risque retrouvés : la proportion de patients ayant 2 facteurs de risque associés et celle ayant au moins 3 facteurs de risque était plus élevée parmi les patients traités par ézétimibe associé (respectivement 37,0% et 22,8% vs 31,8% et 14,8%, $p = 0,001$).

Pour la quasi-totalité des patients (94,4%), les médecins ont déclaré avoir rappelé à leurs patients l'importance du régime alimentaire, d'autant plus fréquemment que le patient était traité par ézétimibe associé plutôt que par EZETROL seul (97,0% vs 91,9%, $p < 0,001$).

Le dernier bilan lipidique remontait à moins de 3 mois dans 86,3% des cas et entre 3 et 6 mois dans 7,5% des cas.

Le taux de cholestérol total était en moyenne de 2,41 (+/- 0,56) g/l lors du dernier bilan effectué et ne présentait pas de différence significative entre patients traités par EZETROL seul et patients traités par ézetimibe associé.

Pour le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol, les valeurs moyennes lors du dernier bilan réalisée était respectivement de 1,58 (+/-0,49) g/l et de 0,56 (+/-0,16 g/l) et différaient significativement entre patients traités par EZETROL seul et ézetimibe associé : 1,63 (+/-0,50) et 1,53 (+/-0,47) g/l pour le LDL cholestérol ($p = 0,0051$) et 0,57 (+/-0,16) et 1,54 (+/-0,15) g/l pour le HDL cholestérol ($p = 0,0326$).

Enfin, la valeur moyenne des triglycérides était de 1,54 (+/-1,00) g/l lors du dernier bilan lipidique et différait également selon le type de traitement : 1,46 (+/-0,0125 g/l) chez les patients traités par EZETROL seul et 1,63 (+/-1,17) g/l chez les patients traités par ézetimibe associé ($p = 0,0125$).

Parmi les 418 patients traités par EZETROL seul, le motif de prescription n'a pas été renseigné pour 64 patients (15,3%). Pour ces patients, la prescription d'EZETROL seul a été instaurée du fait :

- d'une intolérance aux statines chez 305 patients (86,2% des patients avec motif de prescription renseignée et 72,9% du nombre total de patients) ;
- d'une contre-indication aux statines chez 15 patients (4,2% des patients avec motif de prescription renseignée et 3,6% du nombre total de patients) ;
- d'un autre motif dans 34 cas (9,6% des patients avec motif de prescription renseignée et 8,1% du nombre total de patients) dont le détail révèle 11 cas d'inefficacité d'un traitement antérieur par fibrates, 2 cas d'intolérance aux fibrates, 14 cas d'inefficacité d'un traitement antérieur par statines et 2 cas d'inefficacité à un traitement antérieur associant fibrates et statines.

Si l'on s'en tient aux libellés de l'AMM, les indications d'EZETROL seul sont respectées pour 76,6% des patients traités (90,4% des prescriptions renseignées) : 305 patients intolérants aux statines et 15 patients pour lesquels les statines étaient contre-indiquées.

Parmi les 348 patients traités par INEGY, le motif de prescription n'a pas été renseigné pour 23 d'entre eux (6,6%). Pour ces patients, la prescription d'INEGY a été instaurée du fait :

- d'un contrôle insuffisant par statines seule pour 283 patients (87,1% des patients avec motif de prescription renseignée et 81,3% du nombre total de patients) ;
- d'un remplacement d'un traitement par statine pour intolérance chez 24 patients (7,4% des patients avec motif de prescription renseignée et 7,4% du nombre total de patients) ;
- d'un remplacement d'un traitement par EZETROL+ statine chez 9 patients (2,8% des patients avec motif de prescription renseignée et 2,6% du nombre total de patients) ;
- d'un autre motif dans 9 cas (2,8% des patients avec motif de prescription renseignée soit 2,6% du nombre total de patients).

Les indications d'INEGY sont donc respectées stricto-sensu pour 83,9% des patients traités (89,9% des prescriptions renseignées).

Parmi les 52 patients du groupe EZETROL+ statine, le motif de la prescription a été renseigné dans tous les cas :

- 47 patients (90,4%) étaient insuffisamment contrôlés par statine seule ;
- 5 patients (9,6%) présentaient un autre motif avec prescription antérieure de statine (intolérance dans 4 cas).

Les indications de l'AMM sont donc respectées dans 90,4% cas.

IV. CONCLUSION

En dehors des caractéristiques des patients recevant de l'ézetimibe décrites plus haut (panel Thalès), on peut noter, à partir des résultats de l'enquête ad-hoc que les motifs de prescription de l'ézetimibe sont conformes à ceux décrits par l'AMM. Le taux de respect de l'AMM est de 76,6% sous EZETROL seul, de 83,9% sous INEGY et de 90,4% sous EZETROL+ statine. Cependant, on peut s'interroger sur la représentativité de ces résultats, au regard du taux de participation des médecins à cette enquête (cf. commentaires méthodologiques).

Par ailleurs l'étude sur la morbi-mortalité qui avait été également demandée, est actuellement en cours (protocole validée le 12 février 2008). Les résultats seront disponibles en 2011.