

EZETROL 10 mg, comprimé

EZETIMIBE MSD 10 mg, comprimé

Rapport public d'évaluation (septembre 2004)

INTRODUCTION

Le 11/06/2003, une Autorisation de Mise sur le Marché a été accordée au laboratoire MSD-SP LTD pour les spécialités pharmaceutiques Ezetrol® et Ezétimibe MSD® 10 mg, comprimé. Le principe actif de ce médicament est l'ézétimibe, inhibant l'absorption du cholestérol au niveau intestinal.

L'ézétimibe est indiqué dans les pathologies suivantes :

- «Hypercholestérolémie primaire

L'ézétimibe 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.

L'ézétimibe 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)

L'ézétimibe 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 : aphérese des LDL).

- Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)

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

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

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

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

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les études toxicologiques n'ont pas montré d'effet toxique potentiel de l'ézétimibe administré seul. En revanche, la présence d'ézétimibe potentialise les effets toxiques des statines utilisées à fortes doses (simvastatine, lovastatine, pravastatine et atorvastatine).

Dans les études associant l'ézétimibe aux statines, les effets toxiques observés étaient des effets connus des statines. Certains de ces effets ont été plus prononcés que ceux observés durant un traitement par une statine seule. Aucune interaction n'a été observée dans les études cliniques.

Au cours des études de toxicité sur la reproduction chez le lapin, des effets toxiques sur le squelette des fœtus/embryons (malformations et anomalies) ont été observés à toutes les doses en association avec l'atorvastatine.

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

L'ézétimibe bloque l'absorption intestinale du cholestérol total et des phytostérols, mais n'inhibe pas la synthèse du cholestérol au niveau hépatique (comme les statines) et n'augmente pas l'excrétion des acides biliaires (comme les résines). Toutefois le mécanisme d'action de l'ézétimibe n'est pas totalement élucidé.

Aucune étude cinétique n'a été réalisée chez les patients hypercholestérolémiques (population cible). Des interactions médicamenteuses existent avec la cholestyramine, les fibrates et les statines, mais elles ne sont pas considérées comme cliniquement significatives avec les fibrates et les statines. L'interprétation des données cinétiques est difficile compte-tenu du mécanisme d'action de l'ézétimibe, non entièrement élucidé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Recherche de dose

La dose de 10 mg d'ézétimibe proposée en monothérapie ou en association avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase est basée sur trois études de phase II ayant étudié des doses de 0,25 à 40 mg.

En monothérapie, une étude a mis en évidence une diminution du LDL-C de 18,5% pour la dose de 10 mg/j, sans augmentation de l'effet aux doses supérieures.

Deux études en association à différentes doses de statines ont montré une relation dose-effet similaire à celle observée avec l'ézétimibe en monothérapie. Compte-tenu de ces résultats, la dose de 10 mg a été retenue pour les études d'association.

4.2. Efficacité

- Hypercholestérolémie primaire

- En monothérapie :

Deux études randomisées en double insu contre placebo et en groupes parallèles, ont comparé l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ézétimibe 10 mg à un placebo chez respectivement 827 et 892 patients pendant 12 semaines.

Le critère primaire d'efficacité était le pourcentage de variation de la concentration de LDL-cholestérol en fin de traitement. Dans ces deux études, celui-ci a diminué d'environ 18% dans les groupes traités par ézétimibe par rapport au placebo.

D'autre part, parmi les critères secondaires d'efficacité, la concentration de HDL-cholestérol a augmenté de 2 à 3% par rapport au placebo, de façon significative.

- En association d'emblée avec les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (statines) :

Dans quatre études multicentriques, en double insu, contre placebo d'une durée de 12 semaines chez 2382 patients présentant une hypercholestérolémie primaire non traitée précédemment, l'ézétimibe ou le placebo ont été administrés seuls ou en association à des doses variables (10, 20, 40 ou 80 mg) de simvastatine, de pravastatine, de lovastatine ou d'atorvastatine.

Dans ces études, le critère primaire d'efficacité était le pourcentage de variation de la concentration de LDL-cholestérol en fin de traitement.

L'association ézétimibe / statines (résultats « poolés ») a montré une diminution plus importante du LDL-cholestérol par rapport au groupe statine seule ; on observe une diminution supplémentaire constante d'environ -15 à -20% du LDL-cholestérol entre la valeur en début d'étude et la valeur de fin d'étude. Il est à noter que cette diminution supplémentaire de la concentration de LDL-cholestérol est identique si l'association ézétimibe / statine comporte une faible ou une forte dose de statine.

Parmi les critères secondaires d'efficacité, une diminution significative de la concentration de triglycérides avec chaque association (quelle que soit la statine utilisée) a été observée par rapport aux statines seules (de -7,4 à -10,5%). De même, une augmentation significative du HDL-cholestérol par rapport aux statines seules a été observée, de l'ordre de +1,4 à +4,5%, sauf pour l'association à la pravastatine.

- Administration en complément d'un traitement par statine :

Trois études multicentriques, en double insu, contre placebo, ont testé l'efficacité de l'ajout de l'ézétimibe à une statine sur une durée de 8 semaines chez 769 patients avec hypercholestérolémie primaire atteints d'une maladie coronaire connue ou avec de multiples facteurs de risque (≥ 2), et déjà traités en monothérapie par une statine pendant au moins six semaines sans avoir atteint la cible de concentration de LDL-cholestérol fixée par les recommandations du NCEP ATP II (100 mg/dL).

Selon les études, un traitement de 10 mg d'ézétimibe était ajouté soit à une statine (toutes celles commercialisées en France excepté la rosuvastatine), soit à 10 mg d'atorvastatine (titration possible : 40 mg d'atorvastatine en association et 80 mg en monothérapie), soit à 20 mg de simvastatine versus atorvastatine 40 mg en monothérapie.

Le critère primaire d'efficacité était le pourcentage de variation de la concentration de LDL-cholestérol en fin de traitement : une diminution significative du LDL-cholestérol de -3,7% dans le groupe statine seule et de -25,1% dans le groupe traité par l'association ézétimibe / statine ont été observées.

Parmi les critères secondaires d'efficacité, on a observé les résultats suivants :

- une diminution significative du cholestérol total de -2,3% dans le groupe statine seule et de -17,1% dans le groupe traité par l'association ;
- une diminution significative des triglycérides de -2,9% dans le groupe statine seule et de -13,9% dans le groupe traité par l'association ;
- une augmentation significative du HDL-cholestérol de +0,99% dans le groupe statine seule et de +2,66% avec l'association.

L'effet d'ézétimibe a été observé dès la deuxième semaine de traitement et s'est poursuivi pendant les 8 semaines de durée d'étude.

○ Hypercholestérolémie familiale homozygote

Une étude en double insu a testé l'efficacité de 10 mg d'ézétimibe en association à une statine pendant 12 semaines chez 50 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote clinique ou/et géotypique avec ou sans aphérese concomitante des LDL-cholestérol et recevant déjà de la simvastatine ou de l'atorvastatine à 40 mg.

Les patients étaient randomisés dans un des trois groupes de traitement suivants :

- atorvastatine 80 mg ou simvastatine 80 mg,
- ézétimibe 10 mg plus atorvastatine 40 mg ou simvastatine 40 mg,
- ézétimibe 10 mg plus atorvastatine 80 mg ou simvastatine 80 mg.

Le critère primaire d'efficacité était le pourcentage de variation de la concentration de LDL-cholestérol en fin de traitement.

Les résultats suivants ont été observés :

- une diminution significative de la concentration de LDL-cholestérol de 21% dans le groupe traité par l'association ézétimibe 10 mg + atorvastatine (40 ou 80 mg) ;
- une diminution de 7% dans les groupes traités en monothérapie par simvastatine ou atorvastatine 80 mg ;
- une diminution de 27% du LDL-cholestérol chez les patients traités par l'association ézétimibe 10 mg + atorvastatine 80 mg.

○ Sitostérolémie homozygote

Une étude multicentrique, en double insu contre placebo, a testé l'efficacité de l'ézétimibe sur une durée de 8 semaines chez 37 patients atteints d'une sitostérolémie homozygote traités par un régime, une résine, un inhibiteur de l'HMG CoA réductase, la chirurgie (« ileal bypass surgery ») et/ou une aphérese des LDL. Ces patients ont été randomisés soit dans le groupe ézétimibe (n=30), soit dans le groupe placebo (n=7).

Une diminution significative des concentrations de sitostérol et campesterol plasmatique de 21% et 24% respectivement par rapport à la valeur de base a été observée dans le groupe ézétimibe contre une augmentation de 4% et 3% respectivement dans le groupe placebo.

4.3. Tolérance

Les données de tolérance de l'ézétimibe ont été évaluées sur un total de 4700 patients.

En monothérapie, l'ézétimibe est globalement bien toléré. L'incidence totale des effets indésirables observés avec l'ézétimibe est identique à celle observée avec le placebo ainsi que le nombre d'arrêts de traitement dus à des effets indésirables.

En association avec les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, la fréquence d'augmentation des transaminases (ALAT > 3 LSN¹) a été légèrement supérieure chez les patients recevant l'association par rapport aux patients traités par une statine seule.

Au total, la tolérance de l'ézétimibe utilisé en monothérapie ou en association ne soulève pas de problème majeur sur la base des données actuelles.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

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

- d'une efficacité démontrée sur le cholestérol sanguin ou plasmatique :
 - dans l'hypercholestérolémie primaire :
- en monothérapie : diminution de la concentration de LDL-cholestérol de l'ordre de 18,5% ;
- en association avec une statine en première intention : effet additif sur la concentration de LDL-cholestérol, de 12% à 18% selon la nature et la dose de statine utilisée ;
- en association avec une statine (atorvastatine, simvastatine) en seconde intention : effet additif sur le LDL-cholestérol de 21%.
 - dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote : diminution significative de la concentration de LDL-cholestérol avec l'ézétimibe par rapport aux patients uniquement traités par une statine (respectivement -21% et -7%).
 - dans la sitostérolémie homozygote : diminution importante des concentrations de sitostérol et campestérol (21% à 24%).
- d'un profil de sécurité satisfaisant.

Bien que n'ayant fait l'objet d'aucune étude en comparaison avec les statines dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, l'efficacité de l'ézétimibe en monothérapie semble inférieure à celle d'une statine, traitement de référence de cette pathologie. De plus, aucune étude de l'efficacité de l'ézétimibe en prévention primaire et secondaire des complications liées à l'athérosclérose n'a été réalisée.

En cas d'association à une statine, il n'a pas été non plus prouvé que l'ézétimibe permette une diminution supplémentaire de morbi-mortalité par rapport à la statine seule. L'association à une faible dose de statine, bien qu'ayant une efficacité comparable à celle d'une forte dose de statine sur le LDL-cholestérol, n'a pas démontré qu'elle permettait une diminution de morbi-mortalité équivalente à celle obtenue avec une forte dose de statine. En cas d'efficacité thérapeutique insuffisante d'un traitement par statine à dose faible ou modérée, l'augmentation de la dose de statine ou l'association avec l'ézétimibe n'ont pas été comparées et donc la stratégie d'escalade thérapeutique n'est pas clairement définie. Il est à noter qu'il est nécessaire de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la statine utilisée.

Dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, l'association d'ézétimibe pourrait permettre d'espacer les aphareses du LDL-cholestérol. Il est à noter cependant que le nombre de patients traités dans l'étude soumise par la firme est faible.

¹ LSN : Limite Supérieure à la Normale

CONCLUSION

L'indication a donc été accordée à l'ézétimibe dans les pathologies suivantes :

- Hypercholestérolémie primaire

L'ézétimibe 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.

L'ézétimibe 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)

L'ézétimibe 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)

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

On ne dispose pas d'études démontrant l'efficacité de l'ézétimibe dans la prévention des complications de l'athérosclérose.