

## BON USAGE DU MÉDICAMENT

# Quelle place pour l'ézétimibe dans l'hypercholestérolémie ?

(Ezetrol® [ézétimibe seul]  
ou Inegy® [en association fixe à la simvastatine])

L'ézétimibe est un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol. Son association à une statine est envisageable pour réduire une hypercholestérolémie en cas d'efficacité insuffisante de la statine seule malgré une bonne observance, une posologie appropriée et un régime alimentaire bien suivi.

## L'ESSENTIEL

Évaluer l'effet d'une statine à dose appropriée avant d'associer l'ézétimibe

### Pas d'étude de morbidité à ce jour pour l'ézétimibe

- Ezetrol® (10 mg d'ézétimibe par comprimé) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale ou non) ou une dyslipidémie mixte, lorsque ces patients ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule, ou lorsqu'un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré. Ezetrol® est aussi indiqué chez les patients ayant une sitostérolémie homozygote. Il n'a pas d'action sur les triglycérides.
- Compte tenu de la gravité du risque cardiovasculaire lié à l'hypercholestérolémie et de l'efficacité de l'ézétimibe sur celle-ci, le SMR\* d'Ezetrol® est important.
- Dans l'hypercholestérolémie primaire, Ezetrol® apporte une ASMR\*\* modérée (niveau III) par rapport à la colestyramine.
- Plusieurs statines ont montré qu'elles réduisent le risque d'événements cardiovasculaires, mais l'ézétimibe n'a pas à ce jour démontré ce type d'effet (des études évaluant son efficacité dans la prévention des complications de l'athérosclérose sont en cours). Il n'y a donc pas lieu de prescrire Ezetrol® avant d'avoir éprouvé l'efficacité et la tolérance d'une statine en monothérapie, si besoin à la plus forte dose autorisée. On préférera les statines ayant prouvé leur efficacité sur la morbidité cardiovasculaire, en ayant recours parmi elles, si nécessaire, aux molécules les plus puissantes sur la baisse du LDL-C.



### Le risque musculaire existe

- Des observations d'atteinte musculaire grave avec l'association ézétimibe-statine et même avec l'ézétimibe seul ont été rapportées. L'Afssaps a mis en place un suivi national des données de pharmacovigilance sur cette molécule.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de Transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V signifie « absence de progrès thérapeutique ».

## Priorité au régime et, si besoin, à une statine seule

La prise en charge de l'hypercholestérolémie dépend du **risque cardiovasculaire global** du patient. Elle cherche à réduire le taux de LDL-C au-dessous d'une valeur-cible, qui dépend de ce risque.

- **Le traitement consiste d'abord en mesures diététiques** (diminution de la consommation des graisses, notamment des graisses saturées) et en une **prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaires** (tabac, HTA, diabète, obésité, sédentarité...).
- **Un traitement médicamenteux** (par une statine, sauf contre-indication ou intolérance) sera institué si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint au bout de trois mois de régime.

### Valeurs de LDL-C souhaitables en fonction des facteurs de risque

| Nombre de facteurs de risque associés à l'hypercholestérolémie | 0          | 1          | 2          | 3 ou plus  | Haut risque<br>- Maladie cardiovasculaire**<br>- Diabète de type 2 à haut risque***<br>- Risque d'événement cardiovasculaire dans les 10 ans > 20 % |
|--|------------|------------|------------|------------|---|
| Objectif thérapeutique*  | < 2,20 g/L | < 1,90 g/L | < 1,60 g/L | < 1,30 g/L | < 1,0 g/L   |

(Source : Recommandations de Bonne Pratique, Afssaps 2005)

\* Intervention diététique d'abord, puis médicamenteuse si l'objectif n'est pas atteint après 3 mois de régime.

\*\* Maladie coronarienne avérée, antécédents d'AVC, artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs.

\*\*\* Avec atteinte rénale ou au moins deux des facteurs de risque suivants : âge (homme > 50 ans, femme > 60 ans), antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce, tabagisme, HTA, HDL-C < 0,40 g/L, microalbuminurie > 30 mg/24 h.

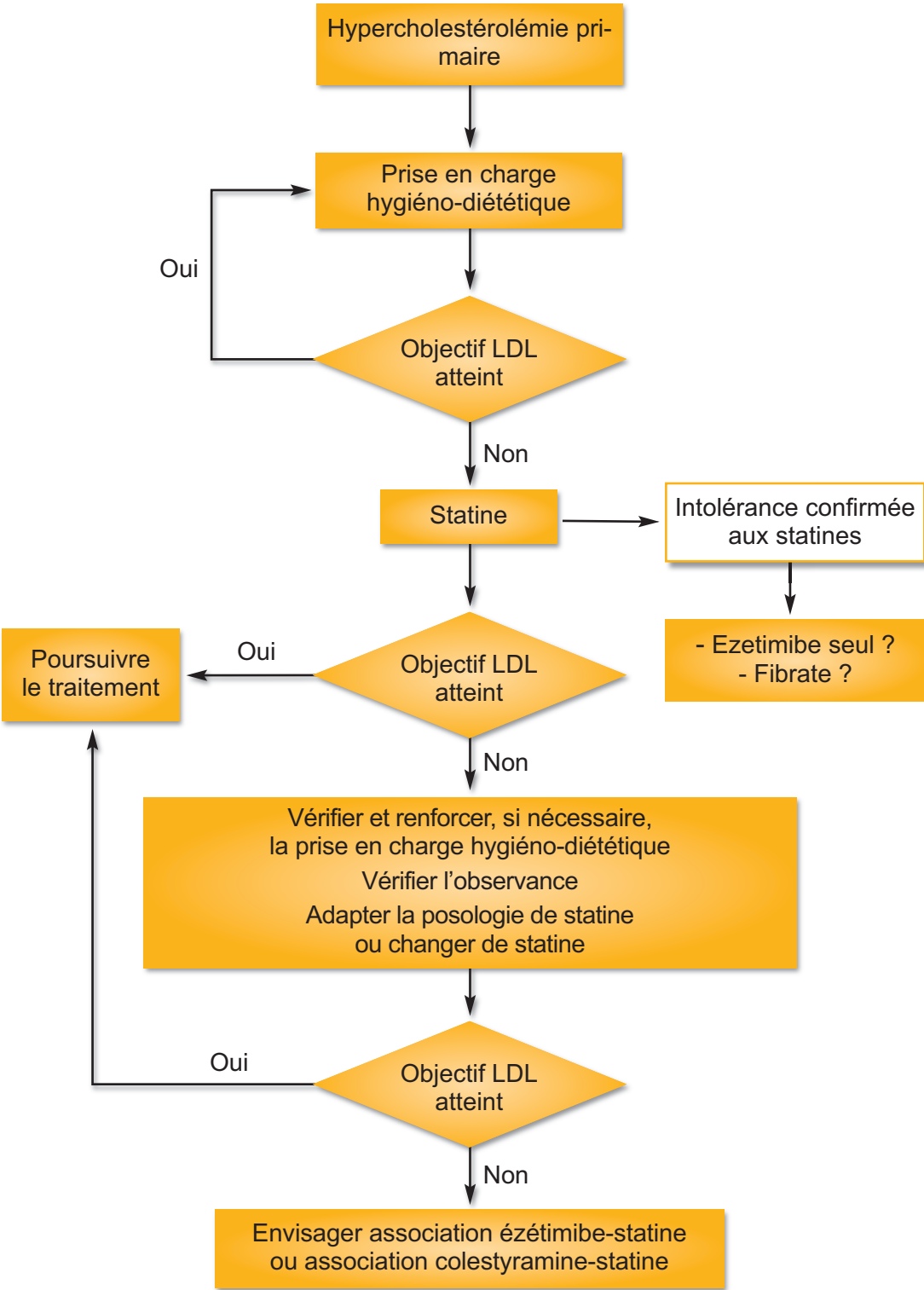
- Chez les patients ayant une **hypercholestérolémie primaire non contrôlée par le régime et une statine** :
  - Le renforcement de l'intervention hygiéno-diététique et de la prise en charge des autres facteurs de risque est la première stratégie à mettre en œuvre.
  - Le médecin doit vérifier que le patient est bien informé sur son risque cardiovasculaire, qu'il a compris les implications de ce risque et prend correctement le traitement prescrit. En effet, **la mauvaise observance est la première cause des échecs thérapeutiques**.
  - Il faut aussi **vérifier que la posologie de statine est correcte**. Une posologie insuffisante est une autre cause importante d'échec. Or, **les statines sont souvent prescrites à des posologies inférieures à celles ayant démontré un bénéfice clinique** dans les études de morbidité. Si l'observance est correcte, il faut envisager l'augmentation de la posologie de statine, si la dose prescrite est inférieure au maximum autorisé par l'AMM. Néanmoins, une telle augmentation peut entraîner des effets indésirables dose-dépendants (musculaires notamment) imposant de revenir aux doses précédentes.

- Si l'hypercholestérolémie n'est pas contrôlée malgré un régime bien suivi et un traitement par statine pris régulièrement à une posologie appropriée, il est souvent possible de parvenir au taux souhaitable de LDL en utilisant **une autre statine plus active sur le taux de LDL et d'efficacité démontrée par des études de morbidité**.
- Sinon, l'ajout d'**un deuxième médicament hypocholestérolémiant** peut être envisagé.  
**La coprescription** d'ézétimibe (Ezetrol), qui inhibe l'absorption intestinale du cholestérol et d'une statine, qui inhibe la synthèse du cholestérol endogène, est bien adaptée à cette situation. Dans cette indication, l'efficacité de l'ézétimibe serait comparable à celle de la colestyramine et sa tolérance probablement meilleure : l'ézétimibe apporte une ASMR modérée (de niveau III) par rapport à la colestyramine.
- **En cas d'intolérance aux statines**, la prescription d'ézétimibe seul peut être envisagée, en association au régime.

## Une efficacité démontrée sur le taux de cholestérol, non sur la morbidité

- **Les études cliniques en double insu contre placebo** effectuées chez des patients hypercholestérolémiques qui n'avaient pas atteint les objectifs de LDL-C en dépit d'un traitement par une statine ont montré que l'association d'ézétimibe à la statine diminue de façon statistiquement significative le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B, les triglycérides et le cholestérol non-HDL et qu'elle augmente le HDL-cholestérol.  
**L'effet sur le taux de LDL-cholestérol de l'ajout de 10 mg/j d'ézétimibe** est supérieur à celui du doublement de la dose de simvastatine chez des patients diabétiques déjà traités par 20 mg/jour de simvastatine depuis au moins six semaines. Dans cette étude, le LDL-C, le cholestérol total et les Apo-B ont été plus fortement diminués sous 20 mg/j de simvastatine plus 10 mg/j d'ézétimibe que sous 40 mg/j de simvastatine, mais les effets sur le HDL-C et les TG n'ont pas été significativement différents. Selon d'autres études, **des effets similaires s'observent avec l'association d'ézétimibe à une autre statine** (atorvastatine notamment).
- **Cependant, l'effet sur la morbidité de l'association de l'ézétimibe à une statine n'a pas été démontré.** Dans de grandes études cliniques en double insu comparant certaines statines (simvastatine, pravastatine, fluvastatine, atorvastatine) à un placebo dans différentes situations cliniques, ces statines (à des posologies précises, souvent relativement élevées) ont significativement réduit la mortalité ou la morbidité cardiovasculaire. En revanche, l'ézétimibe (seul ou en association) n'a pas à ce jour démontré de tels effets.

# Stratégie de prise en charge d'une hypercholestérolémie



## AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

### ■ Posologie

Voie orale. Une prise par jour le soir, pendant ou en dehors des repas.

La posologie usuelle d'Ezetrol® est de 10 mg/jour. Pour le choix de la posologie de la statine associée, en début de traitement ou lors d'éventuels ajustements, il faut tenir compte du taux de LDL-cholestérol, des facteurs de risque de maladie coronaire et de la réponse au traitement hypocholestérolémiant précédent du patient. Les éventuels ajustements doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines (sauf effet indésirable grave).

### ■ Contre-indications

Hypersensibilité à l'ézétimibe. Affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexpliquée des transaminases. – Voir RCP.

### ■ Précautions d'emploi

Doser la CPK avant le traitement chez les patients prédisposés à la survenue d'une rhabdomyolyse, et pendant le traitement en cas de symptôme musculaire. Arrêter le traitement si une atteinte musculaire est suspectée. Pratiquer des tests hépatiques avant le traitement (Ezetrol® n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère). – Voir RCP.


### ■ Effets indésirables

En général, l'ézétimibe est bien toléré, mais il n'existe pas de données sur la tolérance à long terme. Les études se sont déroulées pendant 8 à 14 semaines, alors que la durée d'utilisation d'un hypolipidémiant s'étend généralement sur plusieurs années.

### ■ Tolérance musculaire

Des élévations des CPK  $\geq 10 \times$  LSN (limite supérieure de la normale) ont été observées de façon identique sous ézétimibe / statine et sous statine seule. Par ailleurs, les autorités sanitaires européennes ont été informées de la survenue de rares cas d'atteintes musculaires graves (rhabdomyolyse) chez les patients traités par ézétimibe en association avec une statine (33 cas mondiaux en septembre 2005), et même par ézétimibe seul (22 cas mondiaux à la même date).

L'Afssaps a mis en place en février 2005 un suivi national des données de pharmacovigilance autour de cette molécule. En septembre 2005, au terme d'un premier bilan sur 50 000 patients traités par ézétimibe en France, l'analyse de ces données n'a identifié aucun cas de rhabdomyolyse. Une soixantaine de cas de myalgies ont été rapportés, dont la moitié associés à une augmentation des CPK. Ces effets surviennent le plus souvent chez des patients ayant déjà présenté une atteinte musculaire sous statine. L'évolution est favorable à l'arrêt du médicament, avec disparition des symptômes en quelques jours. Ces données n'ont pas justifié la prise de nouvelles mesures. L'Afssaps a décidé de maintenir le suivi national des données de pharmacovigilance.

 Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables. Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr> (informations pratiques, formulaires et dossiers types).

### ■ Interactions

L'association à un fibrate n'est pas recommandée. D'autres associations nécessitent des précautions. Voir RCP.

### ■ Prix

Une boîte (28 cp) d'Ezetrol® (ézétimibe 10 mg) coûte 45,11 €. Coût de traitement journalier (CTJ) : 1,61 €. Taux de remboursement : 65 %.

## L'association fixe ézétimibe-simvastatine (Inegy®) : pas d'ASMR par rapport à la prise séparée des deux principes actifs

- Lorsqu'il est opportun d'associer l'ézétimibe à une statine, il est possible d'utiliser l'association fixe ézétimibe-simvastatine (Inegy®) pour simplifier la prise du traitement. Inegy® (10 mg d'ézétimibe et 20 ou 40 mg de simvastatine par comprimé) est indiqué comme traitement **adjuvant au régime** chez les patients ayant une **hypercholestérolémie primaire** (familiale ou non) ou une **dyslipidémie mixte** et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule, ou chez les patients qui reçoivent déjà une statine et de l'ézétimibe.
- Le **SMR** d'Inegy® est important (compte tenu du risque cardiovasculaire lié à l'hypercholestérolémie et de l'efficacité de l'ézétimibe sur celle-ci).
- Comme l'ensemble des associations fixes, Inegy® n'apporte **pas d'ASMR par rapport à la prise séparée des deux principes actifs**.
- La simvastatine (à 40 mg/jour) a montré qu'elle réduit le risque d'événements cardiovasculaires même en l'absence d'hypercholestérolémie, mais l'association fixe ézétimibe-simvastatine n'a pas à ce jour démontré ce type d'effet. Comme pour l'ézétimibe seul, **il n'y a pas lieu de prescrire Inegy® avant d'avoir éprouvé l'efficacité et la tolérance d'une statine en monothérapie**, si besoin à la plus forte dose autorisée. On préférera les statines ayant prouvé leur efficacité sur la morbidité cardiovasculaire, en ayant recours parmi elles, si nécessaire, aux molécules les plus puissantes sur la baisse du LDL-C.
- Avec l'association ézétimibe / simvastatine, **les événements indésirables** cliniques fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ont été les suivants : céphalées, flatulences, douleurs abdominales, diarrhées, myalgies, fatigue. Des augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT  $\geq 3$  x limite supérieure de la normale, LSN) ont été observées chez 1,7 % des patients. Il s'agit en général d'augmentations asymptomatiques, non associées à une cholestase, et les taux reviennent à leur niveau initial à l'arrêt du traitement ou même s'il est poursuivi. Des élévations des CPK  $\geq 10$  x LSN ont été observées chez 0,2 % des patients traités par Inegy®.
- **Prix** (CTJ : coût de traitement journalier)

| Médicament                           | Prix    | CTJ    | Taux de remboursement |
|--------------------------------------|---------|--------|-----------------------|
| Inegy® 10 mg/20 mg (30 cp)           | 60,74 € | 2,02 € | 65 %                  |
| Inegy® 10 mg/40 mg (30 cp)           | 71,04 € | 2,37 € | 65 %                  |
| Ezetrol® 10 mg (28 cp)               | 45,11 € | 1,61 € | 65 %                  |
| Simvastatine générique 20 mg (28 cp) | 16,03 € | 0,57 € | 65 %                  |
| Simvastatine générique 40 mg (28 cp) | 27,25 € | 0,97 € | 65 %                  |

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Décembre 2006