



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 novembre 2010

TREDAPTIVE 1000 mg / 20 mg, comprimé à libération modifiée
B/28, en plaquette thermoformée (Aclar/PVC), code CIP : 387 398-7
B/28, en plaquette thermoformée (Alu/Alu), code CIP : 387 400-1
B/49, en plaquette thermoformée (Aclar/PVC), code CIP : 573 242-3
B/56, en plaquette thermoformée (Aclar/PVC), code CIP : 387 399-3
B/56, en plaquette thermoformée (Alu/Alu), code CIP : 387 401-8

Laboratoires MSD CHIBRET

Acide nicotinique / laropiprant
Code ATC : C10AD52

Liste I

Date de l'AMM (centralisée) : 8 juillet 2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (boîtes de 28 et 56) et Collectivités (boîtes de 28, 49 et 56).

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Acide nicotinique
Laropirant

1.2. Originalité

Association d'acide nicotinique et de laropirant, inhibiteur sélectif des récepteurs de type 1 des prostaglandines D2.

1.3. Indication

« Tredaptive est indiqué dans le traitement des dyslipidémies, en particulier chez les patients atteints d'une dyslipidémie mixte ou combinée (caractérisée par des taux élevés de LDL-C et de triglycérides et un faible taux de HDL-C) et chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale).

Tredaptive doit être utilisé en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) chez les patients pour lesquels l'effet hypocholestérolémiant des inhibiteurs de l'HMG-CoA en monothérapie n'est pas approprié. Tredaptive peut être utilisé en monothérapie, seulement chez les patients qui présentent une intolérance aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou chez ces médicaments ne sont pas appropriés ou non tolérés. Le régime alimentaire et les autres traitements non pharmacologiques (par exemple exercice physique, perte de poids) doivent être poursuivis pendant le traitement par Tredaptive. »

1.4. Posologie

« La posologie initiale est de un comprimé à libération modifiée (1000 mg d'acide nicotinique /20 mg de laropirant) une fois par jour. Après quatre semaines, il est recommandé d'augmenter la posologie à la dose d'entretien de 2000 mg/40 mg sous forme d'une prise quotidienne de deux comprimés à libération modifiée (1000 mg/20 mg chacun). Les doses quotidiennes supérieures à 2000 mg/40 mg n'ont pas été étudiées et ne sont donc pas recommandées.

Si le traitement par Tredaptive est interrompu pendant moins de 7 jours consécutifs, il peut être repris à la dernière posologie utilisée. Si le traitement par Tredaptive est interrompu pendant 7 jours consécutifs ou plus, il doit être repris à la posologie de 1000 mg/20 mg pendant une semaine, avant de passer à la dose d'entretien de 2000 mg/40 mg.

Chez les patients ayant reçu précédemment 2000 mg ou plus d'un traitement par l'acide nicotinique à libération prolongée, le traitement par Tredaptive peut être instauré à la dose de 2000 mg/40 mg. Chez les patients qui recevaient moins de 2000 mg d'acide nicotinique à libération prolongée, le traitement doit débuter à la posologie initiale de 1000 mg/20 mg et être augmenté, si besoin au bout de 4 semaines, jusqu'à la dose d'entretien de 2000 mg/40 mg. En cas de traitement antérieur par l'acide nicotinique à libération immédiate, le traitement par Tredaptive, doit être instauré à la posologie de 1000 mg/20 mg, qui sera augmentée à la dose d'entretien de 2000 mg/40 mg après quatre semaines.

Les comprimés doivent être pris entiers, avec des aliments, le soir ou au moment du coucher. Pour conserver leurs propriétés de comprimé à libération modifiée, les comprimés ne doivent pas être divisés, cassés, écrasés ou mâchés avant d'être avalés. Pour réduire le risque de

bouffées vasomotrices, les patients doivent éviter de boire de l'alcool ou des boissons chaudes lors de la prise du médicament.

Sujets âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Enfants et adolescents : La sécurité d'emploi et l'efficacité de Tredaptive chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été établies. De ce fait, l'utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Insuffisance hépatique ou insuffisance rénale : Tredaptive n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale. Comme les autres médicaments à base d'acide nicotinique, Tredaptive est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique significative ou inexplicée. L'acide nicotinique et ses métabolites étant éliminés essentiellement par voie urinaire, le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Traitements concomitants : L'acide acétylsalicylique n'induit pas de réduction des bouffées vasomotrices supplémentaire à celle obtenue avec Tredaptive. Par conséquent, l'administration d'acide acétylsalicylique pour soulager les symptômes vasomoteurs n'est pas nécessaire. L'administration de chélateurs des acides biliaires pouvant diminuer la biodisponibilité des médicaments acides tels que l'acide nicotinique, il est recommandé de prendre Tredaptive plus d'une heure avant ou quatre heures après un chélateur des acides biliaires. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

C	: Système cardiovasculaire
C10	: Hypolipémiants
C10A	: Hypocholestérolémiants ou hypotriglycéridémiants
C10AD	: Acide nicotinique et dérivés
C10AD52	: Acide nicotinique en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les spécialités à base d'acide nicotinique indiquées dans le traitement des dyslipidémies :

- en association à un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) chez les patients pour lesquels l'effet hypocholestérolémiant des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en monothérapie n'est pas approprié,
- en monothérapie chez les patients intolérants aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) ou chez lesquels les statines sont contre-indiquées :
NIASPAN LP 350, 500 et 700 mg (acide nicotinique) : en cours d'arrêt de commercialisation

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 :

- QUESTRAN (cholestyramine),
- EZETROL (ézétimibe).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de TREDAPTIVE repose sur quatre études de phase III, contrôlées, randomisées, en double-aveugle chez des patients avec une hypercholestérolémie primitive ou une dyslipidémie mixte.

L'objectif de ces études était d'évaluer l'efficacité de TREDAPTIVE sur les paramètres lipidiques et/ou l'influence sur la survenue de bouffées vasomotrices (flush) :

- Etude P020 : étude comparative TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j versus NIASPAN 2 g/j versus placebo, réalisée chez 1387 patients suivis pendant 24 semaines,
- Etude P022 : plan factoriel dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'association TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j + simvastatine 20 ou 40 mg (poolé) versus la prise séparée de ces spécialités, réalisée chez 1245 patients suivis pendant 8 semaines,
- Etude P023 : étude comparative TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j, avec ou sans période préalable de 5 jours sans traitement versus NIASPAN 2 g/j, réalisée chez 681 patients suivis pendant 1 semaine,
- Etude P054 : étude comparative TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j versus NIASPAN 2 g/j, réalisée chez 1449 patients suivis pendant 16 semaines.

Données complémentaires versées au dossier :

- deux avis d'experts relatifs, d'une part, au lien entre le HDL-c et le risque cardiovasculaire et à l'intérêt de l'acide nicotinique et, d'autre part, aux propriétés pharmacologiques du laropirant. Ces avis n'ayant pas fait l'objet d'une publication ne seront, de ce fait, pas développés dans cet avis,
- une copie de lettre relative à un point d'avancement de l'essai de morbi-mortalité en cours (HPS2-THRIVE),
- les PSUR couvrant la période de mai 2008 à mai 2010,
- les données de tolérance de TREDAPTIVE depuis sa première commercialisation (Finlande 1/06/2009),
- une synthèse interne des laboratoires MSD, relative aux effets du laropirant, soumises à l'EMA, qui ne sera pas prise en compte dans cet avis.
- l'analyse *post-hoc* (Bays 2009¹) d'une étude dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de TREDAPTIVE versus acide nicotinique (NIASPAN) seul sur les paramètres lipidiques et les flushs. Cette analyse en sous-groupe *a posteriori* a comparé l'impact de ces deux traitements sur la pression artérielle des patients.
- une étude (Lai 2007²) de « preuve de concept » relative à l'effet du laropirant sur la vasodilatation cutanée induite par la niacine, qui compte-tenu de sa méthodologie ne sera pas détaillée dans cet avis,
- l'évaluation du CHMP qui a donné lieu à une variation du RCP (25/01/2010) intégrant les informations relatives à l'augmentation de l'incidence des myopathies observées au cours de l'étude HPS-THRIVE chez les patients asiatiques.

1 Bays et al "Blood pressure-lowering effects of extended-release niacin alone and extended-release niacin/laropirant combination : a post-hoc analysis of 24 week, placebo controlled trial in dyslipidemic patients" Clin Ther 2009;31:115-22.

2 Lai et al. "Suppression of niacin-induced vasodilatation with an antagonist to prostaglandin receptor subtype 1" Clin. Pharmacol. & therapeutics;81:849-57.

3.1.1. Etude P020

Critères d'inclusion : patients adultes de 18 à 85 ans avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte et :

- un taux de triglycérides \leq 350 mg/l (3,95 mmol/l),
- un taux d'ALAT et ASAT \leq 1,5 fois la valeur limite normale,
- un taux de créatine kinase \leq 2 fois la valeur limite normale,

Quatre catégories de patients ont été incluses en fonction de leur niveau de risque cardiovasculaire défini selon les recommandations du NCEP ATP III³, mais sans stratification :

- patients traités par statine et à haut risque cardiovasculaire, avec un taux de LDL-c < 1 g/l,
- patients traités par statine et avec plus de deux facteurs de risque (FDR) avec un taux de LDL-c < 1,3 g/l,
- patients traités par statine et à faible risque cardiovasculaire (0 à 1 FDR) avec un taux de LDL-c compris entre 1,3 g/l et 1,9 g/l,
- patients non traités par statine et à faible risque cardiovasculaire avec un taux de LDL-c compris entre 1,3 g/l et 1,9 g/l.

Note : Dans cette étude, les patients sélectionnés avaient atteints les objectifs de LDL-c avant l'inclusion. Aussi, le traitement de ces patients par TREDAPTIVE n'est pas justifié au regard de l'indication de l'AMM qui précise que TREDAPTIVE doit être utilisé en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) chez les patients pour lesquels l'effet hypocholestérolémiant des inhibiteurs de l'HMG-CoA en monothérapie est insuffisant.

Traitements :

- TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j, n=696,
- NIASPAN 2 g/j, n=434,
- placebo, n=257.

Après une période de 4 semaines sans hypolipémiant, tous les patients ont reçu TREDAPTIVE 1 g / 20 mg/j ou NIASPAN 1 g/j ou placebo.

Après ces 4 semaines de traitement, les patients ont reçu TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j ou NIASPAN 2 g/j (titration forcée) ou placebo jusqu'à la fin de l'étude (12 semaines).

Note : Dans l'étude P020, NIASPAN a été administré à la posologie de 2g/j après 4 semaines de traitement par NIASPAN 1 g/j ce qui n'est pas conforme au schéma d'augmentation posologique recommandé par l'AMM qui précise : « le traitement par NIASPAN doit être débuté à doses faibles puis augmenter selon le schéma suivant : semaine 1 : 375 mg/j semaine 2 : 500 mg/j, semaine 3 : 750 mg/j, semaine 4 : 1 g/j, semaine 5 : 1,5 g/j, semaine 6 : 2 g/j. Par ailleurs, le « paragraphe mises en garde » précise que « le traitement par NIASPAN doit être débuté en respectant le schéma d'augmentation posologique » ; ce schéma posologique étant recommandé afin de réduire l'apparition de flush.

Critères de jugement principaux :

- variation (baisse) moyenne du taux de LDL-c entre les semaines 12 et 24,
- score de sévérité maximum du flush défini sur l'échelle GFSS⁴ évalué une fois par jour pendant la première semaine de traitement.

RESULTATS : analyse en FSA⁵ (full set analysis : défini par l'ensemble des patients ayant pris le traitement et pour lesquels au moins un résultat est disponible) (cf. Tableaux 1 et 2).

3 National Cholesterol Education Programme – Adult Treatment Panel III

4 Global Flushing Severity score = échelle de 10 points évaluant la sévérité : 0= absent, 1 à 3 = léger, 4 à 6 = modéré, 7 à 8 = sévère, 10 = extrême.

5 Full Set Analysis : défini par l'ensemble des patients ayant pris le traitement et pour lesquels au moins un résultat est disponible

Tableau 1 : Variation moyenne du taux de LDL-c entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaine.

	TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j n=696	NIASPAN 2 g/j n=434	Placebo n=257
Variation moyenne (mg / dl) [IC 95%]	-18.9 [-21.0, -16.8]	-18.1 [-20.5, -15.6]	-0.5 [-3.3, 2.4]
Différence versus placebo [IC 95%]	-18.4 [-21.4, -15.4]	ND	
p versus placebo	<0.001		

ND = donnée non disponible

Après 12 semaines de traitement (entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaine), une diminution du taux de LDL-c a été observée sous TREDAPTIVE par rapport au placebo : -18.9 mg/dl [-21.0, -16.8] versus -0.5 [-3.3, 2.4], différence -18.4 [-21.4, -15.4], p<0,001.

En l'absence de test statistique effectué entre les groupes NIASPAN et TREDAPTIVE, aucune conclusion en termes de réduction du LDL-c entre ces spécialités ne peut être apportée.

Tableau 2 : Score de sévérité maximum du flush défini sur l'échelle GFSS² pendant la première semaine de traitement

	TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j n (%)	NIASPAN 2 g/j n (%)	Placebo n (%)	p versus NIASPAN
Absent / léger (score de 0 à 3)	538 (68,5)	233 (44)	246 (93,9)	
Modéré (score de 4 à 6)	136 (17,4)	120 (22,7)	15 (5,7)	
Sévère (score de 7 à 9)	80 (10,2)	135 (25,5)	1 (0,4)	
Extrême (score de 10)	27 (3,5)	41 (7,8)	0 (0,0)	
Total	781	529	262	p<0,001

Après une semaine de traitement, la sévérité des flushes a été significativement diminuée sous TREDAPTIVE par rapport à NIASPAN. Compte tenu du schéma d'augmentation posologique utilisé dans cette étude pour NIASPAN (doublement de la dose après 4 semaines de traitement), non conforme à l'AMM et favorisant à l'apparition des flushes, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

3.1.2. Etude P022

Critères d'inclusion : patients adultes de 18 à 85 ans avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte et :

- un taux de triglycérides ≤ 350 mg/l (3,95 mmol/l),
- un taux d'ALAT et ASAT ≤ 1,5 fois la valeur limite normale,
- un taux de créatine kinase ≤ 2 fois la valeur limite normale.

Deux catégories de patients ont été incluses en fonction de leur niveau de risque cardiovasculaire défini selon les recommandations du NCEP ATP III¹, sans stratification :

- patients avec plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, avec un taux de LDL-c compris entre 1,3 g/l et 1,6 g/l,
- patients à faible risque cardiovasculaire (0 à 1 FDR) avec un taux de LDL-c compris entre 1,3 g/l et 1,9 g/l.

Note : Dans cette étude, les patients ont été inclus sur la base de taux de LDL-c trop bas par rapport objectifs de LDL-c fixés par les recommandations. Aussi, le traitement de ces patients par TREDAPTIVE n'était pas justifié au regard de l'indication de l'AMM qui précise que TREDAPTIVE doit être utilisé en association à un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) chez les patients pour lesquels l'effet hypocholestérolémiant des inhibiteurs de l'HMG-CoA en monothérapie est insuffisant.

Traitements :

Après une période de 4 semaines sous placebo, les patients ont été randomisés dans les sept groupes suivants : TREDAPTIVE 1 g /10 mg, TREDAPTIVE 1 g /10 mg + simvastatine 10 mg, TREDAPTIVE 1 g /10 mg + simvastatine 20 mg, TREDAPTIVE 1 g /10 mg + simvastatine 40 mg, simvastatine 10 mg, simvastatine 20 mg, simvastatine 40 mg.

Après 4 semaines de traitement actif (période 1), les doses ont été doublées (titration forcée), sauf pour le groupe simvastatine 40 mg inchangé et le groupe TREDAPTIVE 1 g /10 mg + simvastatine 40 mg chez lesquels seule la dose de TREDAPTIVE a été doublée (période 2).

Critère principal : variation (baisse) moyenne du LDL-c après 8 semaines de traitement.

RESULTATS : analyse en FSA³ (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Variation moyenne du taux de LDL-c après 8 semaines de traitement

	TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j + simvastatine 20 ou 40 mg (résultats poolés) n=520	TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j n=160	Simvastatine 20 ou 40 mg (résultats poolés) n=565
Taux de LDL-c moyen (DS) à l'inclusion (mg/dl)	151,8 (16,2)	149 (14,6)	151,5 (16,8)
Taux de LDL-c moyen (DS) après 8 semaines de traitement (mg/dl)	79,9 (35,4)	126 (26,8)	96,9 (27,8)
Diminution moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	-47,9 % [-50 ; -45,8]	-17 % [-20,3 ; -13,6]	-37 % [-39,1 ; -35]
Différence versus simvastatine	- 10,8 [-13,2 ; -8,4]		
p versus simvastatine	<0,001	ND	

ND = non disponible

Après 8 semaines de traitement, une diminution plus importante du taux de LDL a été observée avec TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j + simvastatine 20 ou 40 mg qu'avec la simvastatine (20 et 40 mg) en monothérapie : -47,9 % [-50 ; -45,8] versus -37 % [-39,1 ; -35], différence - 10,8 [-13,2 ; -8,4], p<0,001.

3.1.3. Etude P023

Critères d'inclusion : patients adultes de 18 à 70 ans :

- avec une pathologie cardiovasculaire ischémique traités par statine et un taux de LDL-c <1,3 g/l,
- diabétiques traités par statine et un taux de LDL-c <1,3 g/l,
- non diabétiques avec 2 FDR ou plus traités par statines et un taux de LDL-c <1,6 g/l,
- non diabétiques avec moins de 2 FDR traités par statines quel que soit leur taux de LDL-c et un taux de TG < 5g/l.

Traitements :

- TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j pendant 2 semaines, n=57,
- TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j pendant 1 semaine après 5 jours sans traitement, n=309,
- NIASPAN 2 g par jour pendant 1 semaine après 5 jours sans traitement, n=325.

Pendant les 4 premières semaines les patients ont tous reçu TREDAPTIVE 1 g / 20 mg. Les quatre semaines suivantes, les patients ont reçu TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j. Un groupe de patients a ensuite poursuivi le traitement par TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j pendant 2 semaines. Dans le second groupe de traitement, les patients ont d'abord arrêté leur traitement pendant 5 jours puis été répartis en deux groupes : NIASPAN 2 g/j ou TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j.

Note : Dans l'étude P023, NIASPAN a été administré d'emblée à la posologie de 2g/j ce qui n'est pas conforme au schéma d'augmentation posologique recommandé par l'AMM qui précise : « le traitement par NIASPAN doit être débuté à doses faibles puis augmenter selon le schéma suivant : semaine 1 : 375 mg/j semaine 2 : 500 mg/j, semaine 3 : 750 mg/j, semaine 4 : 1 g/j, semaine 5 : 1,5 g/j, semaine 6 : 2 g/j. Par ailleurs, le « paragraphe mises en garde » précise que « le traitement par NIASPAN doit être débuté en respectant le schéma d'augmentation posologique » ; ce schéma posologique étant recommandé afin de réduire la survenue de flush.

Critère principal : score de sévérité maximum du flush défini sur l'échelle GFSS² évalué une fois par jour pendant la première semaine de traitement.

RESULTATS : analyse en FSA³ (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : Score de sévérité maximum du flush défini sur l'échelle GFSS² pendant la première semaine de traitement

	5 jours sans traitement puis TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j 1 semaine n (%)	5 jours sans traitement puis NIASPAN 2 g/j 1 semaine n (%)	TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j 2 semaines n (%)
Absent / léger (score de 0 à 3)	217 (70,2)	192 (59,1)	47 (82,5)
Modéré (score de 4 à 6)	62 (20,1)	80 (24,6)	8 (14)
Sévère (score de 7 à 9)	26 (8,4)	47 (14,5)	1 (1,8)
Extrême (score de 10)	4 (1,3)	6 (1,8)	1 (1,8)
p global versus NIASPAN	0,002	-	-

Après une semaine de traitement, la sévérité des flushes a été significativement diminuée avec TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j par rapport à NIASPAN 2 g/j. Compte tenu du schéma d'augmentation posologique utilisé dans cette étude pour NIASPAN (doublement de la doses après 4 semaines de traitement) non conforme à l'AMM et favorisant à l'apparition des flushes, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

3.1.4. Etude P054

Critères d'inclusion : patients adultes de 18 à 80 ans :

- avec une pathologie cardiovasculaire ischémique traités par statines et un taux de LDL-c < 1,3 g/l,
- diabétiques, traités par statines et un taux de LDL-c < 1,3 g/l,
- non diabétiques avec 2 FDR ou plus traités par statines et un taux de LDL-c < 1,6 g/l,
- non diabétiques avec moins de 2 FDR traités par statines quel que soit leur taux de LDL-c et un taux de TG < 5g/l.

Traitements :

- TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j, n=722,
- NIASPAN 2 /j, n=727.

Après 2 semaines de wash-out, les patients ont reçu :

- TREDAPTIVE 1 g / 20 mg pendant 4 semaines TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j jusqu'à la fin de l'étude (12 semaines),
- NIASPAN 0,5 g/j pendant 4 semaines puis les doses ont été augmentées par paliers de 0,5 g par jour toutes les 4 semaines pour atteindre 2 g / jour.

Note : Dans cette étude, l'administration de NIASPAN n'a pas été conforme au schéma d'augmentation posologique recommandé par l'AMM qui précise que «le traitement par NIASPAN doit être débuté à doses faibles puis augmenter selon le schéma suivant : semaine 1 : 375 mg/j semaine 2 : 500 mg/j, semaine 3 : 750 mg/j, semaine 4 : 1 g/j, semaine 5 : 1,5 g/j, semaine 6 2 g/j ».

Critère principal : nombre de jours par semaine avec un score de sévérité maximum du flush modéré à extrême (GFSS² ≥ 4) au cours des 16 semaines de traitement.

RESULTATS : analyse en FSA³ (cf. Tableau 5).

Tableau 5: Nombre de jours par semaine avec un score de sévérité maximum du flush modéré à extrême (GFSS² ≥ 4) au cours des 16 semaines de traitement

	TREDAPTIVE 2 g / 40 mg N=722	NIASPAN 2 g par jour N=727
	n (%)	n (%)
0 jour	337 (46,7)	160(22)
0 à 0,5 jour	204(28,3)	247(34)
0,5 à 1 jour	59 (8,2)	121 (16,6)
1 à 2 jour	43 (6)	105 (14,4)
2 à 3 jours	28 (3,9)	50 (6,9)
Plus de 3 jours	51 (7,1)	44 (6,1)
p global versus NIASPAN	<0,001	-

Après 16 semaines de traitement, le nombre de jours par semaine avec un score de sévérité maximum du flush modéré à extrême (GFSS² ≥ 4) a été significativement diminué avec TREDAPTIVE 2 g /40 mg par jour par rapport à NIASPAN 2 g par jour. Compte tenu du schéma d'augmentation posologique utilisé dans cette étude pour NIASPAN non conforme à l'AMM, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Dans cette étude, après 16 semaines de traitement :

- 82,3% des patients traités par TREDAPTIVE versus 72,6% des patients traités par NIASPAN ont présentés un score de GFSS ≥ 4 au moins 1 jour par semaine,
- 46,7% des patients traités par TREDAPTIVE versus 22% des patients traités par NIASPAN n'ont présenté aucun flush.

3.1.5. Données complémentaires versées au dossier : Etude Bays 2009⁶

Méthode : analyse post-hoc de l'étude P020 détaillée ci-dessus. Cette analyse en sous-groupe *a posteriori* a évalué l'impact de TREDAPTIVE versus acide nicotinique seul (NIASPAN) sur la pression artérielle (PAS et PAD) des patients inclus et suivis pendant 24 semaines.

Résultats :

Après 24 semaines de traitement une réduction de la PAS et de la PAD ont été observées par rapport à l'état initial :

- PAS : -3,4 mmHg [-4,6 ; -2,3] dans le groupe TREDAPTIVE versus -2,5 mmHg [-3,8 ; -1,2] dans le groupe NIASPAN versus -0,3 mmHg [-2 ; 1,4] dans le groupe placebo (pas de test statistique effectué).
- PAD : -2,1 mmHg [-2,8 ; -1,3] dans le groupe TREDAPTIVE versus -2,3 mmHg [-3,1 ; -1,4] dans le groupe NIASPAN versus 0,4 mmHg [-0,7 ; 1,5] dans le groupe placebo (pas de test statistique effectué).

La méthodologie de cette analyse (sous-groupe *a posteriori*) confère aux résultats un caractère exploratoire. Ceux-ci doivent être confirmés par une étude dont l'objectif principal serait de déterminer l'impact des ces traitements sur la pression artérielle. Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

⁶ Bays et al "Blood pressure-lowering effects of extended-release niacin alone and extended-release niacin/laropirant combination: a post-hoc analysis of 24 week, placebo controlled trial in dyslipidemic patients" Clin Ther 2009;31:115-22.

3.2. Effets indésirables

Etude 020

L'analyse de la tolérance a porté sur 1609 patients. La proportion de patients ayant eu au moins un effet indésirable a été de 29,8% (n = 480) : 247 patients (31%) dans le groupe TREDAPTIVE, 187 patients (34,6%) dans le groupe NIASPAN et 46 patients (17%) dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été respectivement dans les groupes TREDAPTIVE, NIASPAN et placebo :

- flush : 60 patients (7,5%) versus 82 patients (15,2%) versus 5 patients (1,9%),
- diarrhée : 21 patients (2,6%) versus 10 patients (1,8%) versus 1 patient (0,4%),
- nausées : 23 patients (2,9%) versus 11 patients (2,0%) versus 5 patients (1,9%),
- sensation de chaleur : 21 patients (2,6%) versus 18 patients (13,3%) versus 2 patients (0,7%),
- paresthésies : 23 patients (2,9%) versus 25 patients (4,6%) versus 3 patients (1,1%),
- prurit : 45 patients (5,6%) versus 34 patients (6,3%) versus 6 patients (2,2%),
- augmentation de la glycémie : 28 patients (3,7%) versus 23 patients (4,4%) versus 2 patients (0,7%).

Etude 022

L'analyse de la tolérance a porté sur 1297 patients. La proportion de patients ayant eu au moins un effet indésirable a été de 35,3% (n = 458) : 258 patients (42,8%) dans le groupe TREDAPTIVE + simvastatine 20 ou 40 mg, 97 patients (49,7%) dans le groupe TREDAPTIVE en monothérapie et 103 patients (17,4%) dans le groupe simvastatine 20 ou 40 mg.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- flush : 107 patients (17,6%) versus 36 patients (18,5%) versus 4 patients (0,7%),
- diarrhée : 20 patients (3,3%) versus 8 patients (4,1%) versus 13 patients (2,2%),
- nausées : 218 patients (3%) versus 11 patients (5,6%) versus 7 patients (1,2%),
- paresthésies : 35 patients (5,7%) versus 8 patients (4,1%) versus 6 patients (1%),
- prurit : 31 patients (5,1%) versus 15 patients (7,7%) versus 6 patients (1%).

Etude 023

L'analyse de la tolérance a porté sur 694 patients. Au cours de la phase de traitement de cette étude (1 semaine), 33 patients (4,7%) ont présenté au moins un effet indésirable : 9 patients (2,9%) dans le groupe « 5 jours sans traitement / TREDAPTIVE », 24 patients (7,4%) dans le groupe « 5 jours sans traitement + NIASPAN » et aucun dans le groupe TREDAPTIVE.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- flush : 3 patients versus 11 patients versus 0 patient,
- prurit : 3 patients versus 6 patients versus 0 patient.

Etude 054

L'analyse de la tolérance a porté sur 1452 patients. Dans cette étude, 563 (38,7%) ont présenté au moins un effet indésirable : 249 patients (24,3%) dans le groupe TREDAPTIVE et 314 patients (43,2%) dans le groupe NIASPAN.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- flush : 97 patients (13,4%) versus 207 patients (28,5%),
- prurit : 51 patients (7%) versus 52 patients (7,2%),
- paresthésies : 21 patients (2,9%) versus 19 patients (2,6%),
- rash : 19 patients (2,6%) versus 15 patients (2,1%),
- nausées : 14 patients (1,9%) versus 5 patients (0,7%),
- sensation de chaleur : 15 patients (2,1%) versus 14 patients (1,9%),

PSURs : mai 2008 à mai 2010 :

Le laboratoire a déposé les données des PSUR couvrant une période de 18 mois entre mai 2008 et novembre 2009 au cours de laquelle plus de 12 000 patients ont été inclus dans les études (études pivots, post-marketing, programme compassionnel). Les événements indésirables sévères cumulés observés ont été :

- troubles cardiaques (2) : angor instable, péricardite,
- troubles gastro-intestinaux (4) : gastrite hémorragique, hématomèse, odynophagie, pancréatite,
- troubles hépatiques (5) : cholécystite aiguë, cholélithiase, cirrhose hépatique et 2 hépatites,
- troubles métaboliques (6) : 5 cas de diabète et une acidose lactique,
- troubles musculo-squelettiques (25) : 25 myopathies,
- troubles rénaux (2) : insuffisance rénale aiguë,
- troubles respiratoires (1) : choc respiratoire
- troubles cutanés (1) : érythème

Par ailleurs, le PSUR 3 indique que plus de 17 000 patients ont été exposés à TREDAPTIVE entre juin 2009 et novembre 2009. En vie réelle, aucune donnée à long terme n'a été recueillie; les patients ayant été traités sur des durées maximales de 5 mois.

Les événements rapportés depuis le début de la commercialisation de TREDAPTIVE ont été :

- troubles cardiaques (5) : IDM, angor instable ou stable, maladie coronaire (2).
- troubles gastro-intestinaux (4) : flatulence, chéilite, œdème labial ou buccal,
- troubles métaboliques (2) : augmentation ou diminution de l'appétit,
- troubles musculo-squelettiques (3)
- troubles rénaux (2) : douleur rénale et trouble urinaire,
- troubles respiratoires (1) : épistaxis,
- troubles cutanés (8) : alopecie, éruption vésiculaire (4), allergie cutanée, syndrome de Stevens Johnson,
- troubles psychiatriques (3) : agitation, nervosité, instabilité psychique,
- troubles nerveux : hyperesthésie,
- perturbations biologiques (3) : augmentation des TG, gamma GT et diminution du HDL,
- troubles ophtalmiques (3) : hyperémie, œdème orbital, trouble de la vision.

Dans le dernier PSUR couvrant la période de novembre 2009 à mai 2010, les événements indésirables sévères cumulés observés ont été :

- troubles cardiaques (2) : angor instable (1) péricardite (1).
- troubles gastro-intestinaux (5) : gastrite hémorragique, hématomèse, odynophagie, pancréatite,
- troubles hépatiques (6) : cholécystite, cholélithiase, cirrhose hépatique, hépatite
- troubles métaboliques (6) : diabète (6) et acidose lactique (1),
- troubles musculo-squelettiques (31) : myopathies,
- troubles rénaux (2) : insuffisance rénale aigue,
- troubles respiratoires (2) : asthme
- troubles cutanés (2).

Les données préliminaires de l'étude HPS-THRIVE ont mis en évidence une augmentation de l'incidence des cas de myopathie chez les patients inclus et notamment les patients d'origine asiatique (incidence moyenne de 0,9% et de 0,43% au cours de la phase randomisée). L'augmentation de cette incidence par rapport aux incidences observées dans les études précédentes (0,08%) n'est pas expliquée et en cours d'évaluation. En conséquence, de nouvelles études ont été mises en place : une étude de pharmacocinétique et une étude génomique chez les patients asiatiques.

Une variation du RCP de TREDAPTIVE, intégrant les informations relatives aux myopathies, a cependant été validée par l'EMA (RCP du 25/01/2010). Par ailleurs, le PGR a été actualisé en août 2009 afin de prendre en compte les myopathies observées dans l'étude HPS-THRIVE mais n'a, à ce jour, pas été évalué par l'EMA.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de TREDAPTIVE ont été évaluées dans quatre études comparatives randomisées, contrôlées en double aveugle (études P020, P022, P023 et P054) chez des patients avec une hypercholestérolémie primitive ou une dyslipidémie mixte.

Dans l'étude P020 :

- Après 12 semaines de traitement (entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaine), une diminution du taux de LDL-c a été observée avec TREDAPTIVE par rapport au placebo : -18.9 mg/dl [-21.0, -16.8] versus -0.5 [-3.3, 2.4], différence -18.4 [-21.4, -15.4], $p < 0,001$.

En l'absence de test statistique effectué entre les groupes NIASPAN et TREDAPTIVE, aucune conclusion en termes de réduction du LDL-c entre ces spécialités ne peut être apportée.

- Après une semaine de traitement, la sévérité des flushes, évaluée sur l'échelle GFSS, a été significativement diminuée avec TREDAPTIVE par rapport à NIASPAN. Compte tenu du schéma d'augmentation posologique utilisé pour NIASPAN (doublement de la dose après 4 semaines de traitement) non conforme à l'AMM et favorisant l'apparition des flushes, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Dans l'étude P022, après 8 semaines de traitement, une diminution du taux de LDL-c a été observée avec TREDAPTIVE + simvastatine 20 ou 40 mg par rapport à la simvastatine en monothérapie : -47,9 % [-50 ; -45,8] versus -37 % [-39,1 ; -35], différence - 10,8 [-13,2 ; -8,4], $p < 0,001$.

Dans l'étude P023, après une semaine de traitement, la sévérité des flushes, évaluée sur l'échelle GFSS, a été significativement diminuée avec TREDAPTIVE par rapport à NIASPAN. Compte tenu du schéma d'augmentation posologique utilisé dans cette étude pour NIASPAN (doublement de la dose après 4 semaines de traitement) non conforme à l'AMM et favorisant la survenue des flushes, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Dans l'étude P054, après 16 semaines de traitement, le nombre de jours par semaine avec un score de sévérité maximum du flush modéré à extrême ($GFSS^2 \geq 4$) a été significativement diminuée avec TREDAPTIVE 1 g /20 mg x2/j par rapport à NIASPAN 2 g/j. Compte tenu du schéma d'augmentation posologique utilisé dans cette étude pour NIASPAN) non conforme à l'AMM, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

La pertinence de ces résultats est difficile à apprécier compte tenu :

- des courtes durées d'analyse des résultats (une semaine dans les études P022 et P023),
- du schéma posologique utilisé pour le comparateur (NIASPAN) non conforme à l'AMM et favorisant une mauvaise tolérance,
- des caractéristiques des patients à l'inclusion :
 - patients sélectionnés ayant atteints les objectifs de LDL-c avant l'inclusion non conformes à l'indication de l'AMM de TREDAPTIVE et aux recommandations en vigueur⁷ (études P020 et P022),
 - patients avec hyperlipidémies primaires ou dyslipidémies mixtes : or, selon les recommandations en vigueur, l'association statine+acide nicotinique peut être proposée pour agir sur les triglycérides et le HDL-c c'est à dire dans les hyperlipidémies mixtes.

L'efficacité et la tolérance à long terme de TREDAPTIVE n'ont pas été étudiées. Il persiste des incertitudes sur l'impact potentiel du laropirant à long terme compte tenu de son mécanisme d'action (inhibiteur de prostaglandines) et de la population à haut risque cardio-vasculaire, cible de cette spécialité.

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

De plus, aucune donnée n'est disponible sur la réapparition potentielle des flushes à long terme après l'arrêt du laropirant et. Au regard des données disponibles, l'intérêt de la poursuite de cette association au long cours reste à démontrer.

Le bénéfice de TREDAPTIVE sur la morbi-mortalité n'est pas établi.

Aucune étude versus autre traitement hypolipémiant n'est disponible.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces quatre études (>1%) ont été : flush, prurit, paresthésies, sensations de chaleur, diarrhée, nausées.

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.

Le rapport efficacité/effets indésirables à court terme de cette spécialité dans cette indication est moyen. Le rapport efficacité/effets indésirables à long terme de cette spécialité dans cette indication est mal établi.

En l'absence de données de morbi-mortalité, cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique des dyslipidémies.

Chez la majorité des patients présentant une dyslipidémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des statines. Chez les patients insuffisamment contrôlés par statines ou intolérants à celles-ci, il existe des alternatives thérapeutiques : acide nicotinique, ézétimibe, cholestyramine, fibrates.

TREDAPTIVE est un traitement de deuxième intention qui doit être utilisé en association aux statines et réservé aux patients hypercholestérolémiques non contrôlés par statine seule et chez lesquels un abaissement des triglycérides (TG) et une augmentation du HDL-cholestérol (HDL-c) est recherchée (Recommandations Afssaps 2005)⁷.

Intérêt de santé publique :

Les affections cardio-vasculaires favorisées par les dyslipidémies peuvent engager le pronostic vital et sont fréquentes. Le fardeau de Santé Publique des dyslipidémies est donc majeur. Il reste important dans les sous-populations susceptibles de bénéficier du traitement telles que définies dans l'indication de la spécialité.

La prise en charge des dyslipidémies constitue un besoin de Santé Publique. Toutefois, le besoin thérapeutique est couvert par les traitements actuellement disponibles, que ce soit en monothérapie ou en bithérapie.

Au vu des données des essais cliniques disponibles et compte-tenu des thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la spécialité TREDAPTIVE sur la morbi-mortalité.

De plus, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée dans la mesure où le profil des patients traités risque de différer de celui des patients des essais.

Par ailleurs, il existe une inconnue sur l'efficacité et le profil de tolérance à long terme du laropirant.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité TREDAPTIVE.

Compte-tenu :

- des insuffisances méthodologiques des données d'efficacité des études fournies au dossier (études de courte durée, schéma posologique du comparateur non conforme à l'AMM, patients traités non conformes à l'indication de l'AMM et aux recommandations en vigueur) qui rendent l'interprétation des résultats difficile,
 - de l'absence de données à long terme sur le maintien de l'efficacité sur les paramètres biologiques d'une part, et sur la tolérance d'autre part, notamment au regard du mécanisme d'action du laropirant (inhibiteur de prostaglandines),
 - de l'absence d'équivalence d'efficacité démontrée versus NIASPAN,
- le service médical rendu par TREDAPTIVE en association aux statines est modéré chez les patients avec hypercholestérolémie non contrôlés par statine seule et chez lesquels un abaissement des TG et une augmentation du HDL-cholestérol est recherchée.

4.2. Amélioration du Service médical rendu

TREDAPTIVE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients avec dyslipidémie mixte non contrôlés par statines seules.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁸

Chez les patients dyslipidémiques la diminution de la consommation de graisses, l'exercice physique et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme, sont la première stratégie à mettre en œuvre et à poursuivre tout au long du traitement.

La conduite thérapeutique est ensuite guidée par des seuils de LDL-c, définis en fonction du risque cardio-vasculaire du patient et de la tolérance des traitements.

Chez les patients non contrôlés par une statine seule, il convient de s'assurer que l'information sur son risque cardio-vasculaire est correcte et comprise et que le traitement est pris régulièrement. En effet, la mauvaise observance est la première cause de non atteinte des objectifs thérapeutiques. Il faut également s'assurer que la statine est prescrite aux posologies ayant démontré un bénéfice clinique dans les différentes études de morbi-mortalité.

Lorsque la dyslipidémie reste non contrôlée malgré un traitement par statine pris régulièrement à une posologie appropriée, la cholestyramine ou l'ézétimibe peuvent être associés.

En association à une statine lorsque l'effet sur l'abaissement du cholestérol n'est pas suffisant, l'acide nicotinique constitue une alternative à la cholestyramine ou à l'ézétimibe.

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+résine sont envisageables,
- pour agir sur les triglycérides et le HDL-c, l'association statine+acide nicotinique est possible.

En cas d'hypertriglycéridémie pure, le recours aux fibrates est justifié si les taux de TG restent supérieurs à 4g/l.

Place de TREDAPTIVE dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- des insuffisances méthodologiques des données d'efficacité des études fournies au dossier (études de courte durée, schéma posologique du comparateur non conforme à l'AMM, patients traités non conformes à l'indication de l'AMM et aux recommandations en vigueur) qui rendent l'interprétation des résultats difficile,
- de l'absence de données à long terme sur le maintien de son efficacité sur les paramètres biologiques d'une part, et sur sa tolérance d'autre part, notamment au regard du mécanisme d'action du laropirant (inhibiteur de prostaglandines),
- de l'absence d'équivalence d'efficacité démontrée versus NIASPAN,

TREDAPTIVE doit être réservé aux patients avec hypercholestérolémie non contrôlés par statine seule et chez lesquels un abaissement des TG et une augmentation du HDL-c est recherchée (Recommandations Afssaps 2005).

4.4. Population cible

La population cible de TREDAPTIVE correspond aux patients avec hypercholestérolémie non contrôlés par statines seules et chez lesquels un abaissement des triglycérides et une augmentation du HDL-cholestérol est recherchée.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- D'après les données du panel Thales-Cegedim, environ 5,35 millions de personnes étaient traitées par une statine en 2007⁸.
- Parmi ces patients, environ 37%⁹ n'atteindraient pas les objectifs thérapeutiques de LDL-cholestérol (toutes posologies confondues), soit 1,98 million de personnes. Selon les différentes études et données disponibles, environ 60% des patients traités par statine ne seraient pas observants¹⁰. En excluant les patients n'ayant pas atteint les objectifs thérapeutiques en raison d'une mauvaise observance du traitement par statine, la population cible de patients non contrôlés par statine serait au maximum de 790 000 personnes par an.
- D'après l'étude de Ferrières et al. (2010)¹⁰, parmi les patients traités par hypolipémiants qui n'atteignent pas l'objectif thérapeutique en LDL-cholestérol, 12,6 % soit environ 99 000 patients ont un taux de TG élevé et un taux de HDL-c bas .

Ainsi, la population cible de TREDAPTIVE en association aux statines chez les patients avec hypercholestérolémie non contrôlés par statine seule et chez lesquels un abaissement des triglycérides et une augmentation du HDL-cholestérol est recherchée peut être estimée à 99 000 patients.

A titre indicatif, d'après les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile mai 2010), NIASPAN (acide nicotinique seul) a fait l'objet de 12 000 prescriptions.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics en association aux statines, chez les patients avec hypercholestérolémie non contrôlés par statine seule et chez lesquels un abaissement des triglycérides et une augmentation du HDL-cholestérol est recherchée, aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : non adaptés 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 de traitement.

Taux de remboursement : 35%

8 HAS. Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines. Juillet 2010

9 Ferrières et al. Residual dyslipidemia after statin treatment in France: Prevalence and risk distribution. Archives of Cardiovascular Disease 2010; 103: 302 - 309

10 Johnson SS. Trans-theoretical model intervention for adherence to lipid-lowering drugs. Dis Manag 2006 ;9(2):102-14.