



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 septembre 2010

CHOLESTAGEL 625 mg, comprimé pelliculé
B/180, CIP : 353 608-9

Laboratoires GENZYME SAS

Colesevelam
Code ATC : C10AC04

Liste I

Date de l'AMM (centralisée) :

Initiale : 10 mars 2004, indications « en association aux statines » et « en monothérapie lorsque le traitement par statine est inapproprié ou mal toléré »

Extension d'indication : 23 mars 2010 « en association à l'ézétimibe avec ou sans statine »

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Colesevelam

1.2. Indications

« Cholestagel est indiqué en association à un inhibiteur de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase (statine) comme traitement d'appoint au régime alimentaire, afin d'obtenir une diminution supplémentaire du taux de lipoprotéine de faible densité-cholestérol (LDL-c) chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire insuffisamment contrôlée par une statine seule.

Cholestagel est indiqué en monothérapie en association au régime alimentaire pour diminuer les taux élevés de cholestérol total et de LDL-c, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire, si un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré.

Cholestagel peut également être utilisé en association à l'ézétimibe, avec ou sans statine, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire, notamment en cas d'hypercholestérolémie familiale (voir rubrique 5.1 du RCP)»

1.3. Posologie

« *Traitement en association* : La dose recommandée de Cholestagel en association à une statine, avec ou sans ézétimibe, est de 4 à 6 comprimés par jour. La dose maximale recommandée est de 6 comprimés par jour, en deux prises quotidiennes de 3 comprimés, ou en une seule prise de 6 comprimés à prendre au moment des repas.

Des essais cliniques ont démontré que Cholestagel pouvait être administré en association aux statines et à l'ézétimibe, soit de manière concomitante, soit séparément.

Monothérapie : La dose initiale de Cholestagel recommandée est de 6 comprimés par jour en deux prises quotidiennes de 3 comprimés pris deux fois par jour au moment des repas. La dose maximale recommandée est de 7 comprimés par jour.

Le régime hypocholestérolémiant devra être suivi tout au long du traitement. De plus, les taux de cholestérol sérique total, de LDL-c et de triglycérides devront être déterminés à intervalles réguliers pendant le traitement, afin de confirmer une réponse initiale favorable et une réponse adéquate à long terme.

Si une interaction médicamenteuse ne peut être exclue en cas d'association avec un autre médicament pour lequel de faibles variations de la concentration thérapeutique pourraient avoir des conséquences cliniques ou si aucune donnée clinique n'est disponible sur l'administration concomitante d'un autre médicament, Cholestagel devra être administré au moins quatre heures avant ou au moins quatre heures après l'autre médicament, afin de minimiser le risque d'une absorption réduite du traitement concomitant (voir section 4.5 du RCP).

Patients âgés : Aucun ajustement de la dose de Cholestagel n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients pédiatriques : Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

C	:	Système cardiovasculaire
C10	:	Hypolipémiants
C10A	:	Hypolipémiants seuls
C10AC	:	Séquestrants de l'acide biliaire
C10AC04	:	Colesevelam

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autre représentant des chélateurs de sels biliaires indiqué dans les hypercholestérolémies essentielles : QUESTRAN (cholestyramine).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres traitements des dyslipidémies indiqués en association aux statines ou lorsque celles-ci ne peuvent être utilisées ou sont mal tolérées : EZETROL (ézétimibe), NIASPAN (acide nicotinique), fibrates.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité sur la réduction du LDL-c et de la tolérance de CHOLESTAGEL repose sur 13 études, contrôlées, randomisées, en double-aveugle : 4 études de phase II, 2 études de phase III et 6 études de phase IV et un « pooling » de trois études.

Compte tenu de la durée de suivi très réduite (4 à 6 semaines) des études de phase II et du faible nombre de patients inclus dans chaque groupe de traitement (30 patients environ), ces études ne seront pas détaillées dans cet avis.

■ 4 études en monothérapie : 2 études de phase II (GTC-37-201 et GTC-37-202) et 2 études de phase III (GTC-48-301 et GTC-48-302).

L'étude de GTC-48-301, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de CHOLESTAGEL par rapport au placebo chez des patients avec une hypercholestérolémie primaire suivis pendant 6 mois.

L'étude GTC-48-302 dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de CHOLESTAGEL 3,8 g/j au placebo selon 3 protocoles d'administration (une prise le matin, une prise le soir ou 2 prises par jour). Cette étude, qui a permis de conclure en termes de modalité d'administration, ne sera pas développée dans cet avis.

■ 5 études en association à une statine seule : deux études de phase II (GTC-48-204 et GTC-37-205) et trois études de phase IV (WEL-405, WEL-406 et WEL-407), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de CHOLESTAGEL en association à une statine par rapport à la statine seule ou en association à un placebo chez des patients avec une hypercholestérolémie primaire suivis pendant 4 à 6 semaines.

Le laboratoire a également déposé l'analyse « poolée » des études 405, 406 et 407, réalisée *a posteriori* ; dans la mesure où ce pooling n'était pas prévu au protocole des études, cette analyse ne sera pas présentée dans cet avis.

■ 2 études en association à l'ézétimibe :

- o l'étude de phase III, WEL-408 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association CHOLESTAGEL + ézétimibe par rapport à l'ézétimibe seul chez des patients avec une hypercholestérolémie primaire suivis pendant 10 semaines,
- o l'étude de phase IV, CHOL00107 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association CHOLESTAGEL + ézétimibe + statine par rapport à l'association ézétimibe + statine chez des patients avec une hypercholestérolémie familiale non contrôlée par bithérapie primaire suivis pendant 12 semaines.

■ Une étude à 12 mois (Moore et al. 2007¹) :

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de CHOLESTAGEL en association à l'atorvastatine et à l'acide nicotinique par rapport à la statine seule et la bithérapie acide nicotinique + atorvastatine chez des patients avec atteinte athéromateuse. Dans la mesure où cette triple association n'a pas été validée par l'AMM, cette étude ne sera pas développée dans cet avis.

¹ Moore et al. "Effects of adding extended-release niacin and colesavelam to statin therapy on lipid levels in subjects with atherosclerotic disease" Journal of clinical lipidology.2007;1:620-5.

3.1.1. Etudes en monothérapie : **GTC-48-301**

Méthode : Etude de phase III, comparative CHOLESTAGEL versus placebo, randomisée en double aveugle et groupes parallèles, réalisée chez 467 patients avec hypercholestérolémie primaire suivis pendant 6 mois.

Critères d'inclusion : patients adultes de plus de 18 ans avec hypercholestérolémie primaire, un taux de LDL-c compris entre 1,3 et 2,2 g/l et un taux de triglycérides ≤ 3 g/l.

Note : les patients de ces études inclus dans les groupes CHOLESTAGEL ne sont pas conformes à l'indication de l'AMM qui précise que « CHOLESTAGEL peut être utilisé en monothérapie chez les patients chez lesquels un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré ».

Traitements :

Tous les patients ont suivi un régime diététique pendant les 8 semaines précédant l'entrée dans l'étude ; ce régime a été maintenu tout au long de l'étude. Les patients ont été randomisés dans les groupes de traitement suivants :

- CHOLESTAGEL 2,3 g/j, n=99
- CHOLESTAGEL 3 g/j, n=91
- CHOLESTAGEL 3,8 g/j, n=95
- CHOLESTAGEL 4,5 g/j, n=94
- placebo, n=88.

Seuls les résultats relatifs à la posologie validée par l'AMM (3,8 g/j) seront présentés dans cet avis.

Critère de jugement principal : variation (baisse) moyenne du taux de LDL-c après 6 mois de traitement.

RESULTATS : analyse en ITT (cf. Tableau 1).

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables à l'exception de l'IMC moyen significativement plus élevé dans le groupe CHOLESTAGEL 3,8 g/l (30,2 kg/m²) que dans le groupe placebo (27,9 kg/m²).

Tableau 1 : Variation moyenne du taux de LDL-c (mg/dl) après 6 mois de traitement.

	CHOLESTAGEL 3,8 g/j n=94	Placebo n=88
Taux moyen (mg/dl) à l'inclusion (DS)	158,6 (21,5)	155,1 (19,3)
Taux moyen (mg/dl) après 6 mois (DS)	134,6(23)	154,8 (22,4)
Variation moyenne (DS)	-24(21,6)	-0,2 (18,7)
p versus placebo	<0,0001	

Après 6 mois de traitement, une diminution du taux de LDL-c a été observée sous CHOLESTAGEL 3,8 g/j par rapport au placebo : -24 mg/dl (21,6) versus -0,2 mg/dl (18,7), différence -23,8 mg/dl (DS non disponible) p<0,0001.

3.1.2. Etudes en association à une statine : **études WEL-405, 406 et 407**

Méthode : Etudes de phase IV, comparatives CHOLESTAGEL + simvastatine (étude 405) ou atorvastatine (étude 406) ou pravastatine (étude 407) versus la statine étudiée + placebo, randomisées en double aveugle et groupes parallèles réalisées chez des patients traités par la statine étudiée, à dose stable depuis 4 semaines, suivis pendant 6 semaines.

Critères d'inclusion : patients adultes de plus de 18 ans traités par une dose stable de la statine étudiée depuis 4 semaines et :

- un taux de LDL-c compris entre 1 et 2,5 g/l,
- un taux de triglycérides ≤ 3 g/l.

Traitements :

Etude 405 : n=69

Les patients ont été randomisés dans les groupes de traitement suivants :

- CHOLESTAGEL 3,75g/j (6 comprimés/j) + simvastatine, n=44
- placebo + simvastatine, n=25.

Etude 406 : n=61

Les patients ont été randomisés dans les groupes de traitement suivants :

- CHOLESTAGEL 3,75g/j (6 comprimés/j) + atorvastatine, n=38
- placebo + atorvastatine, n=23.

Etude 407 : n=64

Les patients ont été randomisés dans les groupes de traitement suivants :

- CHOLESTAGEL 3,75g/j (6 comprimés/j) + pravastatine, n=45
- placebo + pravastatine, n=19.

Note : la posologie de la statine était celle établie au cours des 4 semaines précédant la randomisation.

Critère de jugement principal : variation (pourcentage) moyenne du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

RESULTATS : analyse en ITT (cf. Tableau 2).

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables.

Tableau 2 : Variation moyenne du taux de LDL-c (pourcentage) après 6 semaines de traitement.

	Taux moyen (mg/dl) à l'inclusion (DS)	Taux moyen (mg/dl) à la fin de l'étude (DS)	Variation moyenne % (DS)	Différence % (DS) IC 95%	p
<i>Etudes 405 :</i> Cholestagel + simvastatine (n=44) Placebo + simvastatine (n=25)	132,1 (23,1) 126,1 (22,4)	107,6 (34,2) 123,3 (17,9)	-18,8% (19,8) -0,8% (14,4)	-17,5 (4,6)% [-26,7 ; -8,3]	<0,001
<i>Etudes 406 :</i> Cholestagel + atorvastatine (n=38) Placebo + atorvastatine (n=23)	133,2 (27) 131,7 (24,2)	109,9 (30,3) 112,9 (22,8)	-17,3% (16,6) -13,4% (13,6)	-3,7 (4,1)% [-12 ; 4,5]	NS
<i>Etudes 407 :</i> Cholestagel + pravastatine (n=45) Placebo + pravastatine (n=19)	132,7 (24,5) 132,6 (15)	116,0 (24,7) 125,0 (17,5)	-11,8% (15,1) -4,9% (15,2)	-7,1 (3,9)% [-14,9 ; 0,6]	NS

Dans l'étude WEL-405, après 6 semaines de traitement, une diminution du taux de LDL-c a été observée sous CHOLESTAGEL + simvastatine par rapport au placebo + simvastatine : -18,8% versus -0,8%, différence -17,5 %, IC 95% [-26,7 ; -8,3], p<0,001.

Dans l'étude WEL-406, après 6 semaines de traitement, aucune différence significative en termes de diminution du taux de LDL-c n'a été observée sous CHOLESTAGEL + atorvastatine par rapport au placebo + atorvastatine : -17,3% versus -13,4%, différence -3,7%, IC 95% [-12 ; 4,5].

Dans l'étude WEL-407, après 6 semaines de traitement, aucune différence significative en termes de diminution du taux de LDL-c n'a été observée sous CHOLESTAGEL + pravastatine par rapport au placebo + pravastatine : -11,8% versus -4,9%, différence -7,1%, IC 95% [-14,9 ; 0,6].

D'après les résultats de ces trois études, l'efficacité de CHOLESTAGEL en association à une statine n'a été démontrée qu'avec la simvastatine.

3.1.3. Etudes en association à l'ézétimibe avec ou sans statine

- **Etudes WEL-408² : en association à ézétimibe seul**

Méthode : Etude de phase IV, comparative CHOLESTAGEL 3,8 g/j + ézétimibe 10 mg/j versus ézétimibe 10 mg/j seul, randomisée en double aveugle et groupes parallèles réalisées chez 85 patients avec hypercholestérolémie primaire suivis pendant 6 semaines.

Critères d'inclusion : patients adultes de 18 à 80 ans avec hypercholestérolémie primaire, un taux de LDL-c $\geq 1,3$ g/l et un taux de triglycérides ≤ 4 g/l.

Traitements :

Tous les patients ont suivi un régime diététique pendant la durée de l'étude. Les patients ont été randomisés dans les groupes de traitement suivants :

- CHOLESTAGEL 3,8 g/j + ézétimibe 10 mg/j, n=42
- Ezétimibe 10 mg/j + placebo, n=43.

Critères de jugement principal : variation moyenne du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement.

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

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux groupes à l'exception de la répartition hommes/femmes: 51% d'hommes dans le groupe CHOLESTAGEL + ézétimibe versus 35% dans le groupe ézétimibe seul.

Tableau 3 : Variation (pourcentage) moyenne du taux de LDL-c (mg/dl) après 6 semaines de traitement.

	CHOLESTAGEL 3,8 g/j + ézétimibe 10 mg/j n=42	Ezétimibe 10 mg/j n=43
Taux moyen (mg/dl) à l'inclusion (DS)	176,6 (30,32)	175 (33,46)
Taux moyen (mg/dl) après 6 semaines (DS)	117,8 (25,09)	137 (28,48)
Variation moyenne % (DS)	-32,4% (14,10)	-21,3% (10,49)
Différence versus ézétimibe % [IC 95%]	-11% [-16,1 ; -5,8]	
p versus ézétimibe	<0,001	

Après 6 semaines de traitement, une diminution du taux de LDL-c de 32,4% (14,10) a été observée sous CHOLESTAGEL 3,8 g/j + ézétimibe 10 mg/j et de 21,3% (10,49) sous ézétimibe 10 mg/j avec une différence de -11%, IC 95% [-16,1 ; -5,8], entre les 2 groupes, p<0,001. En valeur absolue, une réduction des taux de LDL-c de 58,8 mg/dl a été observée dans le groupe CHOLESTAGEL 3,8 g/j + ézétimibe 10 mg/j versus 38 mg/dl dans le groupe ézétimibe 10 mg/dl seul, soit une différence de 20,8 mg/dl (DS non disponible).

- **Etude CHOL00107³ : en association à ézétimibe et à une statine**

Méthode : Etude de phase IV, comparative CHOLESTAGEL 3,75 g/j + statine + ézétimibe à dose optimale versus bithérapie optimisée* statine + ézétimibe, randomisée en double aveugle et groupes parallèles réalisées chez 82 patients avec hypercholestérolémie familiale non contrôlés par la bithérapie suivis pendant 6 semaines. * dose de statine efficace et maximale tolérée.

2 Bays et al. Lipid-lowering effects of colesavelam HCL in combination with ezetimibe. Current Medical Research and opinion, 2006; 22:2191-2200.

3 Huijgen et al. Colesavelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. Clinical Therapeutics 2010 ;32(4) :615-25.

Critères d'inclusion : patients adultes de 18 à 75 ans avec hypercholestérolémie familiale non contrôlée malgré un traitement par statine + ézétimibe à dose optimale administré depuis au moins 3 mois.

Traitements :

Les patients ont été randomisés dans les groupes de traitement suivants :

- CHOLESTAGEL 3,75 g/j + statine + ézétimibe, n=43
- statine + ézétimibe, n=39.

Les patients ont reçu de l'ézétimibe 10 mg/j à l'exception d'un patient, en association à la statine suivante :

- atorvastatine : 49% des patients du groupe CHOLESTAGEL 3,75 g/j + statine + ézétimibe versus 54% du groupe statine + ézétimibe,
- simvastatine : 7% versus 22%,
- rosuvastatine : 44% versus 22 %,
- pravastatine : 0 versus 2%

Critère de jugement principal : variation moyenne du taux de LDL-c (mmol/l) après 6 semaines de traitement.

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

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux groupes à l'exception de la répartition:

- hommes/femmes: 51% d'hommes dans le groupe CHOLESTAGEL + statine + ézétimibe versus 68% dans le groupe statine + ézétimibe,
- des antécédents d'IDM : 29% versus 15%,
- la présence d'HTA : 31% versus 22%.

Tableau 4 : Variation (pourcentage) moyenne du taux de LDL-c (mmol/l) après 6 semaines de traitement.

	CHOLESTAGEL 3,75 g/j + statine + ézétimibe n=43	Statine + ézétimibe n=39
Taux moyen (mmol/l) à l'inclusion (DS)	3,9* (0,98)	3,8*** (0,98)
Taux moyen (mmol/l) après 6 semaines (DS)	3,3** (0,78)	4**** (1,10)
Variation moyenne % (DS)	-11,3%	+7%
Différence versus ézétimibe % [IC 95%]	-18,7% [-25,6 ; -11,8]	
p versus ézétimibe	<0,0001	

ND : non disponible / * 152 mg/dl **129 mg/dl ***148 mg/dl ****156 mg/dl

Après 6 semaines de traitement, une diminution du taux de LDL-c a été observée dans le groupe CHOLESTAGEL 3,75 g/j + statine + ézétimibe (11,3%) par rapport au groupe statine + ézétimibe (7%) avec une différence de -18,7%, IC 95% [-25,6 ; -11,8] entre les deux groupes, p<0,0001.

En valeur absolue, une réduction des taux de LDL-c de -0,6 mmol/l (-23 mg/dl) a été observée dans le groupe CHOLESTAGEL 3,75 g/j + statine + ézétimibe versus +0,2 mmol/l (+8 mg/dl) dans le groupe bithérapie statine + ézétimibe, différence 0,8 mmol/l (-31 mg/dl).

3.2. Effets indésirables

Selon le RCP les événements indésirables les plus fréquents (>1%) sont : augmentation des triglycérides, céphalées, flatulences, constipation, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales, selles anormales, nausées.

Les événements indésirables observés dans les études précitées sont ceux détaillés dans le RCP.

3.3. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité en termes de réduction du LDL-c et de la tolérance de CHOLESTAGEL repose sur 6 études, contrôlées, randomisées, en double-aveugle réalisées chez des patients avec hypercholestérolémie primaire (5 études) ou hypercholestérolémie familiale (1 étude).

Etudes en monothérapie chez des patients avec hypercholestérolémie primaire (1 étude) :

Dans l'étude GTC-48-301, après 6 mois de traitement, la diminution moyenne de la concentration plasmatique de LDL-c a été plus importante avec CHOLESTAGEL 3,8 g/j qu'avec placebo : -24 mg/dl (+/- 21,6) versus -0,2 mg/dl ((+/- 18,7), différence -23,8 mg/dl (DS non disponible) $p < 0,0001$.

Etudes en association à une statine chez des patients avec hypercholestérolémie primaire (3 études) :

Dans l'étude WEL-405, après 6 semaines de traitement, la variation moyenne de la concentration plasmatique du LDL-c par rapport à l'inclusion a été plus importante avec CHOLESTAGEL + simvastatine qu'avec placebo + simvastatine : -18,8% versus -0,8%, différence -17,5 %, IC 95% [-26,7 ; -8,3], $p < 0,001$.

Dans l'étude WEL-406, après 6 semaines de traitement, la variation moyenne de la concentration plasmatique du LDL-c par rapport à l'inclusion n'a pas été significativement différente entre CHOLESTAGEL + atorvastatine et placebo + atorvastatine : -17,3% versus -13,4%, différence -3,7%, IC 95% [-12 ; 4,5].

Dans l'étude WEL-407, après 6 semaines de traitement, la variation moyenne de la concentration plasmatique du LDL-c par rapport à l'inclusion n'a pas été significativement différente entre CHOLESTAGEL + pravastatine et placebo + pravastatine : -11,8% versus -4,9%, différence -7,1%, IC 95% [-14,9 ; 0,6].

Dans ces trois études, l'efficacité de CHOLESTAGEL en association avec une statine n'a été démontrée qu'avec la simvastatine.

Etudes en association avec l'ézétimibe (2 études) :

Dans l'étude WEL-408 chez des patients avec hypercholestérolémie primaire, après 6 semaines de traitement, la variation moyenne de la concentration plasmatique du LDL-c par rapport à l'inclusion a été plus importante avec CHOLESTAGEL 3,8 g/j + ézétimibe 10 mg/j (32% (+/- 14,%) qu'avec ézétimibe 10 mg/j (21,3% (+/-10,5) avec une différence de -11%, IC 95% [-16 ;1 ; -5,8], $p < 0,001$. La diminution moyenne de la concentration plasmatique de LDL-c a été plus importante avec CHOLESTAGEL 3,8 g/j + ézétimibe 10 mg/j qu'avec ézétimibe 10 mg/dl seul (58,8 mg/dl vs 38 mg/dl soit une différence de 20,8 mg/dl DS non disponible).

Dans l'étude CHOL00107 chez des patients avec hypercholestérolémie familiale, après 6 semaines de traitement, la variation moyenne de la concentration plasmatique du LDL-c par rapport à l'inclusion a été plus importante avec CHOLESTAGEL 3,75 g/j + statine + ézétimibe (11,3%) qu'avec statine + ézétimibe (7%) avec une différence de -18,7%, IC 95% [-25,6 ; -11,8], $p < 0,0001$. La diminution moyenne de la concentration plasmatique du LDL-c a été de -0,6 mmol/l (-23 mg/dl) dans le groupe CHOLESTAGEL 3,75 g/j + statine + ézétimibe versus +0,2 mmol/l (+8 mg/dl) dans le groupe statine + ézétimibe, différence 0,8 mmol/l (-31 mg/dl).

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

Aucune étude comparant CHOLESTAGEL à l'autre représentant des chélateurs des sels biliaires (QUESTAN) ainsi qu'à d'autres hypolipémiants n'est disponible.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment associés au CHOLESTAGEL (fréquence $> 1\%$) sont : augmentation des triglycérides, céphalées, flatulences, constipation, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales, selles anormales, 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.

Compte-tenu de l'absence de données cliniques à long terme et des interactions potentielles des résines échangeuses d'ions (modification de l'absorption de nombreux médicaments), le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ses indications est moyen.

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

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 une statine ou intolérants à celle-ci, il existe des alternatives thérapeutiques : NIASPAN (acide nicotinique), ézétimibe, cholestyramine, fibrates.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique des affections cardio-vasculaires est majeur. La réduction de la mortalité associée aux maladies cardiovasculaires constitue un besoin de santé publique (loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

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

En conséquence, il n'a pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CHOLESTAGEL dans les indications de l'AMM.

Ainsi :

- En l'absence de d'efficacité démontrée avec l'ensemble des statines, le service médical rendu par CHOLESTAGEL « en association à un inhibiteur de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase (statine) comme traitement d'appoint au régime alimentaire, afin d'obtenir une diminution supplémentaire du taux de lipoprotéine de faible densité-cholestérol (LDL-c) chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire insuffisamment contrôlée par une statine seule » est modéré.
- « En monothérapie en association au régime alimentaire pour diminuer les taux élevés de cholestérol total et de LDL-c, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire, si un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré » le service médical rendu par CHOLESTAGEL est important.
- Compte-tenu des conséquences possibles sur l'absorption d'autres médicaments potentiellement associés, notamment ceux à marge thérapeutique étroite, « en association à l'ézétimibe, avec ou sans statine, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire, notamment en cas d'hypercholestérolémie familiale » le service médical rendu par CHOLESTAGEL est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

« En association à un inhibiteur de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase (statine) comme traitement d'appoint au régime alimentaire, afin d'obtenir une diminution supplémentaire du taux de lipoprotéine de faible densité-cholestérol (LDL-c) chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire insuffisamment contrôlée par

une statine seule », CHOLESTAGEL n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients.

« En monothérapie en association au régime alimentaire pour diminuer les taux élevés de cholestérol total et de LDL-c, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire, si un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré », CHOLESTAGEL n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients.

« En association à l'ézétimibe, avec ou sans statine, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire, notamment en cas d'hypercholestérolémie familiale », CHOLESTAGEL n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à QUESTRAN.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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.

Pour les patients dyslipidémiques chez lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix entre trois médicaments : les fibrates, la cholestyramine et 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 cholestyramine et l'ézétimibe seraient utilisés de préférence dans l'hypercholestérolémie pure.

Sur la base des études versées au dossier, CHOLESTAGEL a démontré son efficacité en termes de réduction du LDL-c dans les situations suivantes :

- en association à la simvastatine, chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire insuffisamment contrôlée par une statine seule ; dans cette indication CHOLESTAGEL pourrait représenter une alternative à l'ézétimibe ou la cholestyramine.
- en monothérapie en association au régime alimentaire, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire chez lesquels un traitement par statine est

- inapproprié ou mal toléré ; dans cette indication CHOLESTAGEL pourrait représenter une alternative à l'ézétimibe ou la cholestyramine.
- en association à l'ézétimibe seul chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire, et en association à l'ézétimibe et à une statine, en cas d'hypercholestérolémie familiale ; dans cette indication CHOLESTAGEL pourrait représenter une alternative à la cholestyramine.

4.4. Population cible

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

La population cible de CHOLESTAGEL est représentée par les personnes qui n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques malgré un traitement approprié par les statines et une bonne observance.

D'après les données du panel Thales-Cegedim, environ 5,35 millions de personnes étaient traitées par une statine en 2007⁴.

Parmi ces patients, environ 37%⁵ n'atteindraient pas les objectifs thérapeutiques (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 observants⁶. 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 CHOLESTAGEL serait au maximum de 790 000 personnes par an.

Cette population cible est susceptible d'augmenter à l'avenir, pour deux raisons :

- L'hypercholestérolémie serait sous-diagnostiquée et/ou sous-traitée en France. Selon un rapport de la DGS, 20% à 30% des adultes seraient hypercholestérolémiques⁷.
- Les recommandations sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie et du risque cardiovasculaire global pourraient évoluer et retenir des seuils plus bas pour les objectifs du LDL-c.

En monothérapie, chez les patients ayant une hypercholestérolémie et chez lesquels un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré

Le traitement par statine est inapproprié ou mal toléré dans environ 1% des cas^{8,9}.

En considérant que les 5,35 millions⁴ 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 54 000 personnes par an.

La population de CHOLESTAGEL dans ces deux indications peut ainsi être estimée à environ 840 000 personnes par an.

Chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire en association avec l'ézétimibe avec ou sans statine

La population cible de CHOLESTAGEL dans cette indication correspond à un sous-groupe des populations cibles définies pour les deux indications précédentes.

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

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

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

7 GTNDO : analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique : définition d'objectifs. La documentation française, 2003/03

8 Thompson et al. Statin associated myopathy. JAMA 2003 : 289 :1681-90

9 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.

- Patients relevant d'un traitement par statine + CHOLESTAGEL + ézétimibe :

Le nombre de patients pour lesquels une statine en monothérapie ne permet pas d'atteindre l'objectif thérapeutique a été estimé à environ 790 000 personnes par an.

Dans une enquête française menée entre septembre 2008 et février 2009, 12%⁵ des patients traités par une association d'hypolipémiants étaient traités par l'association ézétimibe + statine ce qui représenterait environ 95 000 patients.

En considérant qu'entre 37%⁵ et 50%¹⁰ des patients n'atteignent pas l'objectif thérapeutique et que l'échec est dû à un défaut d'observance dans 60% des cas, on estime le nombre de patients susceptibles de recevoir d'une trithérapie par statine + ézétimibe + CHOLESTAGEL entre 14 000 et 19 000 par an.

- Patients pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré et relevant d'une bithérapie associant CHOLESTAGEL + ézétimibe :

Le nombre de patients susceptibles de recevoir un traitement par CHOLESTAGEL ou ézétimibe en monothérapie en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication aux statines a été estimé à environ 54 000 par an.

En considérant qu'environ 37% n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques (avec l'hypothèse d'un pourcentage d'échec identique à celui retrouvé chez les patients traités par statines) et qu'il s'agit d'un défaut d'observance dans 60% des cas, on estime le nombre de patients susceptibles de recevoir une bithérapie par CHOLESTAGEL + ézétimibe à environ 8 000 personnes par an.

La population cible de CHOLESTAGEL dans ses différentes indications peut être estimée au maximum à 840 000 personnes par an.

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 dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

La commission rappelle que les laboratoires Genzyme ont sollicité l'inscription de CHOLESTAGEL uniquement dans l'indication « En association à l'ézétimibe, avec ou sans statine, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire, notamment en cas d'hypercholestérolémie familiale ».

10 Steg P.G., Verdier J.C., Carré F. et al. A randomised trial of three counselling strategies for lifestyle changes in patients with hypercholesterolemia treated with ezetimibe on top of statin therapy (TWICE). Archives of Cardiovascular Disease 2008;101:723-735.