

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TREDAPTIVE (acide nicotinique / laropirant), hypolipémiant

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des dyslipidémies mixtes

L'essentiel

- ▶ TREDAPTIVE est une association d'acide nicotinique et de laropirant. Le laropirant est un inhibiteur des récepteurs des prostaglandines ayant pour but de réduire les flush induits par l'acide nicotinique.
- ▶ Il est indiqué, comme l'acide nicotinique (NIASPAN), en association à une statine dans les dyslipidémies mixtes et l'hypercholestérolémie primaire, chez les patients pour lesquels l'effet hypocholestérolémiant des statines en monothérapie n'est pas suffisant. Il peut aussi être utilisé en monothérapie chez les patients intolérants aux statines.
- ▶ L'avantage de TREDAPTIVE dans la prise en charge de ces patients n'a pas été démontré.

Stratégie thérapeutique

- Lorsque la dyslipidémie reste non contrôlée malgré un traitement par statine pris régulièrement à une posologie appropriée, la cholestyramine, l'ézétimibe ou l'acide nicotinique peuvent être associés à une statine. Lorsqu'une association d'hypolipémiants est envisagée, son choix dépend de l'anomalie lipidique résiduelle sous monothérapie :
 - pour abaisser le LDL-c, les associations statine + ézétimibe et statine + cholestyramine 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 triglycérides (TG) reste supérieur à 4 g/l.
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique
Compte tenu :
 - des insuffisances méthodologiques des données d'efficacité des études fournies, qui rendent l'interprétation des résultats difficile ;
 - de l'absence de données à long terme sur le maintien de l'efficacité du médicament sur les paramètres biologiques et sur sa tolérance, notamment au regard du mécanisme d'action du laropirant (inhibiteur de prostaglandines) ;
 - de l'absence d'équivalence d'efficacité démontrée versus NIASPAN (acide nicotinique) ;TREDAPTIVE doit être réservé aux patients avec hypercholestérolémie non contrôlée par une statine seule et chez lesquels un abaissement des TG et une augmentation du HDL-C est recherchée.

Données cliniques

L'efficacité et la tolérance de TREDAPTIVE ont été évaluées dans quatre études comparatives contrôlées randomisées en double aveugle, chez des patients ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte.

- L'effet hypolipémiant a été évalué dans deux études. Dans l'une, après 12 semaines de traitement, TREDAPTIVE a été supérieur au placebo pour diminuer le LDL-c : -18,9 mg/dl *versus* -0,5, (différence -18,4 [-21,4, -15,4]). Dans une deuxième étude, après 8 semaines de traitement, l'association TREDAPTIVE + simvastatine 20 ou 40 mg/j a été supérieure à la simvastatine seule pour diminuer le LDL-c : -47,9 % *versus* -37 %, (différence - 10,8 [-13,2 ; -8,4]). La pertinence de ces résultats est difficile à apprécier, compte tenu de la courte durée des études et de la sélection de patients ayant atteints les objectifs de LDL-c avant l'inclusion, donc non conformes à l'indication de l'AMM de TREDAPTIVE et aux recommandations en vigueur.

- L'effet contre les flush a été évalué dans deux études. Dans l'une, après une semaine de traitement, la sévérité des flush a été plus faible avec TREDAPTIVE qu'avec NIASPAN. Dans l'autre, après 16 semaines de traitement, le nombre de jours par semaine avec un score de sévérité maximum de flush a été significativement réduit avec TREDAPTIVE (1 g/20 mg x 2/j) par rapport à NIASPAN (2 g/j). Cependant, les résultats de ces deux études doivent être interprétés avec prudence car le schéma d'augmentation posologique du NIASPAN (doublement de la dose après 4 semaines de traitement), non conforme à l'AMM, favorise la survenue des flush.
- Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces quatre études (> 1 %) ont été : flush, prurit, paresthésies, sensations de chaleur, diarrhée, nausées.
- Le bénéfice de TREDAPTIVE sur la morbi-mortalité n'est pas établi.
Aucune étude *versus* un autre traitement hypolipémiant n'est disponible.
Il persiste des incertitudes sur l'impact à long terme du laropirant et la population cible de cette spécialité (patients à haut risque cardio-vasculaire). De plus, aucune donnée n'est disponible sur la réapparition potentielle des flush après l'arrêt du laropirant. Au regard des données disponibles, l'intérêt de la poursuite de cette association au long cours reste à démontrer.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TREDAPTIVE est modéré.
- 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.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

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

