

## Evaluation des du demandeur au rapport J60 de la Commission de Remboursement des Médicaments

- On peut lire dans le rapport jour 60 : « L'efficacité et la sécurité d'emploi de Tredaptive en association avec une dose de simvastatine > 40 mg n'ont pas été étudiées alors qu'il s'agit d'une situation pour laquelle le remboursement est demandé ».

Le demandeur signale qu'un petit nombre de patients ont reçu simultanément Tredaptive et une statine à haute dose (simvastatine 80 mg, atorvastatine 80 mg et rosuvastatine 40 mg) dans l'étude P020, mais que ce nombre est trop limité pour avoir une pertinence clinique. Il signale également qu'en 2006, aux USA, plus de 16.000 patients recevaient simultanément Niaspan et simvastatine 80 mg et qu'aucune donnée de pharmacovigilance n'a suscité une mise en garde particulière concernant cette association.

### Commentaires de l'évaluateur interne

*Le demandeur confirme le manque de données relatives à l'association de Tredaptive avec une dose de simvastatine > 40 mg. Ceci est inquiétant dans la mesure où cette situation fait l'objet d'une demande de remboursement par le demandeur et pourrait concerner un nombre non négligeable de patients.*

*Le demandeur fait également référence au Niaspan. Ceci n'est pas pertinent dans la mesure où Niaspan n'est pas commercialisé en Belgique. Enfin, en ce qui concerne la situation de Tredaptive aux USA, il convient de signaler que les autorités américaines ont refusé la commercialisation de ce produit.*

- On peut lire dans le rapport jour 60 : « Il n'y a pas d'études comparant Tredaptive avec l'ezetimibe (Ezetrol) et l'acipimox (Olbetam) alors que ces médicaments ont des critères de remboursement comparables à ceux qui sont demandés pour Tredaptive. Il n'y a pas non plus d'études comparant Tredaptive avec de l'acide nicotinique (préparation magistrale) ».

Le demandeur fait savoir que le choix du comparateur (Niaspan) est basé sur les 3 critères suivants :

- 1° mécanisme d'action identique ou le plus proche possible
- 2° effet pharmacologique identique
- 3° prescription fréquente

- On peut lire dans le rapport jour 60 : « L'effet de Tredaptive sur la réduction des accidents cardiovasculaires aigus et la mortalité n'est pas connu ».

Le demandeur rappelle l'effet favorable de Tredaptive sur le profil lipidique du patient et confirme l'absence de preuve définitive de l'effet bénéfique de Tredaptive sur la morbi-mortalité cardiovasculaires.

Il fait référence à l'étude CDP qui démontre que l'acide nicotinique, en monothérapie, diminue versus placebo la morbidité cardiovasculaire ainsi que la mortalité totale (-11%) après un suivi de 15 ans (étude CDP, Canner et al. J Am Coll Cardiol. 1986 ; 8 : 1245-1255).

Il cite également une autre étude qui montre que l'acide nicotinique 2g/jour associé à de la simvastatine a réduit de manière significative le taux d'événements cardiovasculaires versus un traitement à base de vitamines antioxydantes uniquement, donc sans statine (étude HATS, Brown et al. NEJM 2001 ; 345(22) : 1583-1592).

Enfin, il fait référence à l'étude ARBITER dans laquelle l'association d'acide nicotinique à libération prolongée 1g/jour à de la simvastatine 20 mg/jour a réduit de manière significative, versus placebo, la progression de l'athérosclérose carotidienne. (ARBITER, Taylor et al., Circulation 2004 ;110 :3512-3517).

Commentaires de l'évaluateur interne

*Il est à noter que, dans l'étude CDP, la dose d'acide nicotinique administrée était de 3 g/jour, soit une dose supérieure à la dose maximale de Tredaptive (2 g/jour). Dans l'étude HATS, il est impossible de savoir dans quelle mesure le bénéfice observé doit être attribué à l'acide nicotinique ou à la présence d'une statine. Enfin, dans l'étude ARBITER, le bénéfice de l'acide nicotinique a été démontré sur un critère de substitution. Dans un article concernant l'ezetrol (Folia Pharmaco –therapeutica, juin 2008), les auteurs soulignent l'importance d'attendre les résultats sur des critères cliniquement significatifs, tels que l'effet du médicament sur la morbi-mortalité cardiovasculaires, avant de porter un jugement sur sa valeur thérapeutique*