

Bruxelles, le 10 novembre 2008

Lettre avec accusé de réception

**Objet:** remarques à propos du rapport d'évaluation de notre demande de remboursement de notre médicament TREDAPTIVE ; 28 x 1000mg/20 mg et 196 x 1000mg/20 mg

*Nos Réf: RT/TREDAPTIVErép D60.7/11/08*

Vos références : 155-2669-KM 67352 daté du 22-10-08, délivrée le 23-10-08.

Cher Monsieur,

Nous avons pris connaissance du rapport d'évaluation de la demande de remboursement de notre médicament TREDAPTIVE®.

Conformément à l'article 22 de l'AR du 21/12/2001 nous vous prions de bien vouloir transmettre les remarques ci-jointes aux membres de la CRM.



## **DEMANDE DE REMBOURSEMENT**

### **TREDAPTIVE®**

Acide nicotinique 1 g / Laropirant 20 mg

Conditionnement de 28 comprimés

et

Conditionnement de 196 comprimés

**Commentaires par rapport à l'évaluation du jour 60**

- 1) *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.*

Les modifications des 3 paramètres lipidiques (↑ HDL-C, ↓ LDL-C et ↓ TG) observées dans l'étude P 020 chez les patients qui étaient traités par une statine hautement dosée (Simvastatine 80 mg, atorvastatine 80 mg et rosuvastatine 40 mg) sont d'amplitude comparable aux modifications observées chez les patients qui étaient traités avec une dose de statine moins élevée (tableaux en annexe).

Au cours du programme de développement de TREDAPTIVE, 61 patients ont été traités simultanément avec une dose élevée de statine; 45 ont pris simultanément le Niaspan et une dose élevée de statine et 16 un placebo et une haute dose de statine.

Aucune différence significative n'est observée entre les groupes. La pertinence clinique de cette constatation est évidemment très limitée. Pour cette raison nous avons aussi examiné les données disponibles concernant l'usage de la simvastatine 80 mg en association avec le NIASPAN aux Etats-Unis.

En 2006, 511.000 patients US étaient traités avec simvastatine 80 mg; 16.516 d'entre eux (3,2%) recevaient simultanément du NIASPAN. Des nombres comparables sont retrouvés les années précédentes.

Aucune donnée de pharmacovigilance n'a nécessité une mise en garde particulière concernant cette association.

- 2) *Il n'y a pas d'étude comparant TREDAPTIVE avec l'EZETROL (ezetimibe) et l'OLBETAM (acipimox) 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).*

Dans le choix du ou des médicaments qui doivent servir de référence pour une étude comparative, trois principes logiques sont suivis:

- a) La première approche est d'évaluer le nouveau médicament par rapport à un autre dont le mécanisme d'action est identique ou le plus proche possible, s'il existe.

La meilleure formulation d'acide nicotinique et celle la plus utilisée dans le monde, est une formulation à libération prolongée, le NIASPAN. Cette formulation est significativement mieux tolérée que les formulations à libération immédiate qui provoquent une réaction de flush à chacune des 3 prises journalières recommandées.

Nous avons montré dans le dossier de demande de remboursement que ces réactions vasodilatatoires sont la principale cause de la mauvaise observance dans la pratique quotidienne d'un traitement par acide nicotinique.

La formulation à libération prolongée d'acide nicotinique (ANLP) développée par MSD a été démontrée équivalente à celle de NIASPAN. La formulation associant le laropirant l'est également.

- D'après nos informations, les prescriptions d'acide nicotinique en préparation magistrale à libération immédiate, sont marginales en Belgique.

- b) La deuxième approche est de confronter le nouveau médicament à une substance qui produit le même effet pharmacologique.

Comme expliqué dans le dossier de demande, nous sommes d'avis que l'ezetimibe et l'association acide nicotinique-laropiprant n'ont ni le même mode d'action ni le même effet pharmacologique. L'action de l'ezetimibe résulte essentiellement en une diminution du LDL-C. L'acide nicotinique produit un effet pharmacologique **bénéfique sur les trois facteurs lipidiques** de risque cardiovasculaire. L'action est complexe et d'autres effets bénéfiques pourraient contribuer à la valeur thérapeutique de l'acide nicotinique comme la diminution de la Lp(a), son effet antioxydant et anti-inflammatoire.

- c) Le troisième principe est que le comparateur choisi doit être le médicament le plus prescrit par les cliniciens dans les conditions médicales concernées. La prescription fréquente atteste qu'il s'agit bien du médicament le plus adapté à la majorité des patients.

L'acipimox est un dérivé de l'acide nicotinique. Il n'est pas plus actif que le produit de référence, l'ANLP. Dans une étude rétrospective des médicaments augmentant les particules d'HDL [R.S. Birjmohun & al. J Am Coll Cardiol. 2005], la majorité des études mentionnées avec acipimox ont été réalisées à doses de 750 mg ou plus, soit 3 comprimés/jour et non pas deux comme l'indique la DDD du WHO qui n'est plus réaliste. La posologie recommande de commencer avec 2 comprimés à 250 mg puis d'augmenter à 3 comprimés en fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques (SPC). Le conditionnement de 90 comprimés laisse supposer que la dose la plus commune est de 3 comprimés par jour.

Bien que remboursé depuis mars 1995, **ce médicament est très peu prescrit en Belgique** (entre 140 et 200 patients par mois - source IMS) et dans la plupart des pays. Par rapport à l'acide nicotinique à libération prolongée, l'acipimox ne semble avoir qu'un intérêt thérapeutique très limité et n'est donc pas un comparateur adéquat.

Enfin, il faut souligner que les critères de remboursement appliqués en Belgique ne correspondent pas toujours aux indications enregistrées. Pour des raisons de simplification bien nécessaire, des critères identiques s'appliquent parfois à des médicaments dont les caractéristiques sont clairement différentes.

En proposant des critères de remboursement identiques à ceux d'EZETROL et en alignant notre prix sur ce dernier, notre but était d'éviter de formuler des conditions de remboursement différentes de celles déjà en usage. Les deux médicaments sont destinés à la deuxième intention. Leur prix étant identiques, le coût pour l'INAMI l'est aussi. La multiplication de conditions de remboursement différentes est de plus en plus difficile à gérer pour les cliniciens et lourd pour les médecins conseils.

Nous avons indiqué dans le paragraphe 5.5.1. que le profil de risque et le type de perturbation lipidique du patient doit guider le clinicien vers le médicament le plus approprié.

- 3) *L'effet de TREDAPTIVE sur la réduction des accidents cardiovasculaires aigus et la mortalité n'est pas connu.*

Jusqu'à présent, aucune donnée de sécurité ne laisse supposer que le laropiprant pourrait influencer négativement la morbi-mortalité ou diminuerait l'efficacité de l'acide nicotinique.

Dans l'attente de preuves définitives, les résultats déjà recueillis avec l'acide nicotinique constituent une source d'information importante.

Les populations et les paramètres de ces études décrites au chapitre 5.2.1.2 (pg 53), sont différents d'une étude à l'autre. Malgré l'hétérogénéité méthodologique, tous les résultats sont convergents.

Ils indiquent **une efficacité indépendante de celle des statines sur 3 paramètres lipidiques** reconnus unanimement comme facteur de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Dans les études P020 et P022, TREDAPTIVE améliore significativement les trois paramètres lipidiques chez des patients traités par une statine (80% des patients dans l'étude P020). **Le bénéfice est supplémentaire** à celui acquis par la statine (généralement à une dose moyenne) et l'augmentation du HDL-C est très nette car les statines sont peu efficaces pour améliorer ce facteur de risque. Les diminutions supplémentaires du LDL-C et des TG complètent l'intérêt thérapeutique.

**L'effet favorable sur les 3 facteurs lipidiques se traduit par une diminution de la mortalité** comme démontré dans l'étude CDP [réf 54] et dans l'étude Stockholm [réf 55]: \*

L'effet global de l'association évaluée dans l'étude Stockholm peut être au moins en partie, attribué à l'acide nicotinique car à notre connaissance, le clofibrate seul n'a pas démontré qu'il permettait de diminuer la mortalité globale.

La dose d'ANLI préconisée dans l'étude CDP était de 3 g/j. Dans la communication des premiers résultats, il est mentionné que la compliance de  $\geq 80\%$  n'avait été atteinte que par 56 % des patients randomisés dans le groupe ANLI. 30% des patients avaient une adhérence  $< 60\%$ . L'effet bénéfique du traitement sur la mortalité peut être observé dans une population dont une partie non négligeable n'a suivi le traitement que d'une manière irrégulière.

A la dose de 1,5 g/j les formulations à libération prolongée et à libération immédiate ont un effet comparable sur les 3 paramètres lipidiques [réf 77].

La réduction du LDL-C obtenue avec l'ANLI est linéairement proportionnelle à la dose. Par contre, la relation entre la dose et l'augmentation du HDL-C ainsi que la diminution des triglycérides (TG) est curvilinéaire. L'effet le plus important est obtenu avec 1,5 à 2 g/j [réf 77].

Comme indiqué dans notre dossier de demande de remboursement, l'intérêt thérapeutique principal de TREDAPTIVE est de pouvoir augmenter les particules HDL les plus anti-athérogènes et de diminuer les TG en réduisant simultanément le LDL-C.

**Une diminution de la morbidité cardiovasculaire par rapport au placebo a été observée:**

- dans l'étude HATS [réf 51];

Très intéressante était *la corrélation entre les mesures angiographiques et le taux d'événement cardiovasculaire* (index reprenant le décès, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral et une revascularisation). Cet index était diminué de 90% dans le groupe activement traité.

- dans l'étude Stockholm [réf 55].

Une corrélation entre les observations angiographiques dans chaque groupe et le nombre d'événements cardiovasculaires (décès, infarctus du myocarde et revascularisation) est également retrouvée dans l'étude FATS [61].

Enfin, le suivi pendant 7 ans des patients ayant participé à l'étude CLAS [57] a montré que *la progression des lésions coronariennes à l'angiographie était prédictive des événements cardiovasculaires* [Azen SP & al. Circulation 1996].

\* voir tableau récapitulatif en annexe

En conclusion.

Il est exact que tous ces résultats n'apportent pas de preuve définitive de l'effet bénéfique de TREDAPTIVE associé à une statine sur la morbi-mortalité.

**Mais**, on ne peut nier non plus que les données disponibles sont fort convergentes pour indiquer l'utilité thérapeutique de l'acide nicotinique.

Dans le cas de l'acide nicotinique, les effets positifs sur les paramètres de substitution (amélioration des 3 facteurs lipidiques de risque cardiovasculaire, diminution des sténoses coronariennes, diminution de la CIMT) se traduisent par une réduction des événements cardiovasculaires sans effet indésirable délétère, si bien qu'une diminution de la mortalité globale a pu être observée dans deux études.

De même que toutes les statines ont été remboursées **avant** que chacune d'elle ait démontré qu'elle permettait une diminution de la morbi-mortalité, il nous paraît acceptable que les éléments de preuve d'efficacité déjà rassemblés pour l'acide nicotinique, permettent que TREDAPTIVE soit remboursé au nombre limité de patients à haut risque qui pourraient en bénéficier.

Aucune information ne permet de craindre que ces données ne soient pas transposables à TREDAPTIVE.

TREDAPTIVE, proposé essentiellement en deuxième intention, dispose d'une meilleure documentation d'efficacité et d'efficience que le médicament le plus utilisé dans les conditions médicales correspondantes.

#### A propos de l'incidence budgétaire.

Dans notre évaluation de l'épargne possible liée à la prévention d'événements cardiovasculaires, nous avons adopté une diminution de la morbi-mortalité prudente de 10%. L'économie ainsi réalisable sur une période de 5 ans était de 2.424.364 €.

Le rapport de la CRM ne conteste pas cette évaluation.

**A titre d'information complémentaire**, nous avons recherché dans le même modèle, quelle devrait être la diminution de morbi-mortalité pour que le coût supplémentaire potentiel pour l'INAMI du remboursement de TREDAPTIVE, soit complètement compensé par la réduction des dépenses obtenues par la prévention des événements cardiovasculaires.

**Une réduction de 2,09% de la morbi-mortalité** obtenue par l'utilisation de TREDAPTIVE chez 9000 patients pendant 5 années permettrait d'éviter un nombre d'événements suffisants pour économiser 505.480 € et **compenser totalement le coût supplémentaire potentiel** pour l'INAMI lié au remboursement de TREDAPTIVE, soit 505.363 € comme indiqué dans le dossier initial page 126.

Cette réduction très modeste, pourrait déjà être obtenue grâce à la réduction supplémentaire de LDL-C observée lorsqu'on ajoute TREDAPTIVE à une statine.