



- Dénomination générique** (commerciale) : Ezetimibe (Zetia^{MC})
- Fabricant** : Schering-Plough
- Indication** : La réduction de la concentration plasmatique de cholestérol (traitement de l'hypercholestérolémie) en monothérapie ou en association avec une statine.
- État actuel** : En décembre 2001, le fabricant a présenté à la FDA une demande de commercialisation de nouveau médicament dans l'indication mentionnée ci-dessus. L'état d'avancement du dossier de mise sur le marché de ce médicament au Canada est inconnu, mais l'on s'attend à ce que le fabricant entreprenne les démarches de demande d'autorisation dans d'autres pays au cours du premier semestre de cette année. Schering-Plough Corporation a conclu un partenariat avec Merck & Company pour commercialiser un comprimé renfermant Zetia^{MC} (ezetimibe) et Zocor[®] (simvastatine); ce produit n'en était qu'à l'étape préliminaire de sa mise au point au moment du présent examen.
- Description** : La régulation du cholestérol est au coeur des préoccupations des malades et des praticiens depuis que des données cliniques probantes démontrent le lien entre la lipidémie et des issues néfastes comme la maladie cardiovasculaire. La concentration plasmatique de cholestérol est modulée selon deux voies : la voie endogène, soit la synthèse de cholestérol dans les cellules hépatiques et extra-hépatiques, et la voie exogène, à savoir l'absorption du cholestérol alimentaire et biliaire. Les hypolipémiants disponibles actuellement empruntent l'une ou l'autre de ces voies pour modifier la concentration plasmatique de cholestérol. L'ezetimibe est le chef de file d'une nouvelle classe d'hypolipémiants, les inhibiteurs sélectifs de l'absorption du cholestérol. Il intervient en inhibant l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et du cholestérol biliaire. Comme il s'engage dans le cycle entéro-hépatique, il est distribué au site d'action, la paroi intestinale. Son mécanisme d'action diffère de celui des autres hypolipémiants disponibles, de sorte que l'on présume que la combinaison de l'un d'entre eux avec l'ezetimibe produira une synergie.
- Traitements existants** : Au Canada, plusieurs classes de médicaments sont indiquées dans le traitement de l'hyperlipidémie. Des lignes directrices cliniques, notamment des lignes directrices canadiennes, proposent des choix appropriés en fonction des caractéristiques du schéma lipidique des patients. Les hypolipémiants comprennent les chélateurs d'acide biliaire (la résine de cholestyramine (Questran[®] - Bristol) et le colestipol (Colestid[®] - Pharmacia)), les fibrates (le bezafibrate (Bezalip[®] - HLR), le clofibrate (versions génériques), le fénofibrate (Lipidil[®] - Fournier) et le gemfibrozil (Lopid[®] - Pfizer)), les inhibiteurs du 3-hydroxy-3-méthylglutéryl (HMG)-CoA réductase (l'atorvastatine cal-



cique (Lipitor® - Pfizer), la fluvastatine sodique (Lescol® - Novartis), la lovastatine (Mevacor® - Merck), la pravastatine sodique (Pravachol® - BMS), la simvastatine (Zocor® - Merck) et la niacine (versions génériques).

Coût : Comme ce médicament n'est pas encore sur le marché, son coût n'est pas disponible.

Données probantes : La plupart des renseignements publiés intégralement au moment du présent examen ont trait à des études chez l'animal ou à des essais de phase I ou II. Certaines données sur des résultats d'essais de phase III ont paru de façon succincte ou sous forme de résumé. En 2001, les résultats d'un essai clinique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et à contrôle parallèle, ont été dévoilés à la 72^e assemblée annuelle de la Société européenne d'athérosclérose. Les participants (n=827) ont été répartis au hasard dans le groupe de l'ezetimibe à la dose de 10 mg une fois par jour ou dans le groupe du placebo, et traités pendant 12 semaines. Au terme de l'étude, les patients traités par l'ezetimibe ont vu leur concentration plasmatique de LDL cholestérol diminuer de 17,7 pour cent par rapport au niveau de référence, alors que le taux de LDL cholestérol augmentait de 0,8 pour cent dans le groupe du placebo ($p < 0,01$). De même, le profil de cholestérol total, de HDL cholestérol et de triglycérides s'améliore dans le groupe de l'intervention active, tandis qu'il se détériore dans le groupe témoin ($p < 0,01$ concernant ces trois mesures). Bien que les effets indésirables constatés dans cet essai ne soient pas mentionnés, l'on indique que l'ezetimibe est bien toléré.

Commentaires : Des études de faible envergure, de courte durée ou de phase I démontrent une amélioration de la lipidémie lorsque l'ezetimibe est combiné au fénofibrate, à la fluvastatine, à l'atorvastatine ou à la simvastatine.

L'arrivée de l'ezetimibe élargit le spectre d'action des hypolipémiants. Plus précisément, son utilisation en association avec une statine semble très prometteuse en raison de l'absence d'interaction et de la possibilité de synergie. En ce moment, seules des données sur l'efficacité à court terme reposant sur des critères de jugement substitutifs sont disponibles; il faudra que des essais cliniques de longue durée évaluent l'impact réel de ce médicament sur la morbidité et la mortalité.

Même si les données existantes indiquent que le médicament est bien toléré, il est nécessaire de faire preuve de pharmacovigilance pour détecter les effets indésirables graves ou mettant la vie du malade en danger, qui pourraient ne survenir qu'à longue échéance. L'incertitude quant aux effets néfastes au long cours freinera sans doute son emploi chez les malades à faible risque d'incidents cardiovasculaires ou de décès (à savoir, en prévention primaire). L'on prévoit que son utilisation sera répandue et que son coût sera élevé; des analystes de l'industrie estiment que les ventes d'ezetimibe s'élèveront à près d'un milliard de dollars d'ici 2004.



Références :

- Ezetimibe lowers LDL-cholesterol levels. *Inpharma* 2001;1291: 8.
- Ezetimibe effective in primary hypercholesterolaemia. *Inpharma* 2001;1308:11.
- Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne, CA et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis in two phase II studies. *Clin Ther* 2001;23(8):1209-30.
- EAS: novel cholesterol absorption inhibitor reduced cholesterol. Doctor=s Guide [database online]. Available: <http://www.pslgroup.com/dg/1FBCDA.htm> (accessed 2002 Feb 27).
- Regan Campbell Ward: agency profile. In: PharmLive [database online]. Available: <http://www.pharmalive.com/mannyawards/profiles/regancampbell/index.asp> (accessed 2002 Mar 11).
- CPS:compendium of pharmaceuticals and specialties. 37th ed. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2002.
- Product Pipeline. In: Schering-Plough Corporation [database online]. Available: http://www.schering?plough.com/documents/Online_Pipeline.pdf. (accessed 2002 Mar 11).
- Cholesterol lowering agent ezetimibe (Zetia) filed for approval in US. DiZone News [database online]. Available: http://www.druginfozone.org/news/May01/May01_news77/may01_news77.html
- Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals submits US application for Zetia - ezetimibe - for treatment of elevated cholesterol [press release]. New Jersey: Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals; 2002. Available: http://biz.yahoo.com/bw/020102/22067_1.html (accessed 2002 Mar 11).

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Médicament émergent
ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)