

**MERCK/SCHERING-PLOUGH PHARMACEUTICALS
FONT PART DE LEURS COMMENTAIRES
SUR LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ENHANCE**

**ÉTUDE PRÉSENTÉE LORS DE LA RÉUNION SCIENTIFIQUE ANNUELLE
DE L'AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
ET PUBLIÉE DANS LA VERSION EN LIGNE DE
*THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE***

Chicago, le 30 mars 2008 – Les résultats de l'étude ENHANCE (« **E**zetimibe a**N**d simvastatin in **H**ypercholesterolemia enh**A**Nces atheros**C**lerosis r**E**gression »), étude d'imagerie menée auprès de 720 patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), soit une maladie génétique rare causant des taux très élevés de cholestérol LDL-C, ou « mauvais » cholestérol, et augmentant grandement le risque de maladie coronarienne précoce, ont été présentés lors de la 57^e réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology et publiés dans la version en ligne de *The New England Journal of Medicine*¹.

Comme le précisait déjà le communiqué du 14 janvier 2008, malgré que l'ézétimibe à 10 mg et la simvastatine à 80 mg aient réduit beaucoup plus le LDL-C, ou « mauvais » cholestérol, que la simvastatine en monothérapie à 80 mg, l'étude ENHANCE n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les deux traitements à l'égard du paramètre principal préétabli, soit la variation sur deux ans de l'épaisseur de la paroi de la carotide mesurée par échographie. L'étude n'a pas montré non plus de différences importantes entre les deux traitements quant aux quatre principaux paramètres secondaires préétablis : pourcentage de patients présentant une diminution de l'épaisseur moyenne de l'intima-média (ÉIM) de la carotide; proportion de patients chez qui apparaissent de nouvelles plaques > 1,3 mm dans la carotide; variation de l'épaisseur moyenne maximale de l'intima-média de la carotide; variation de l'épaisseur moyenne de l'intima-média de la carotide et des fémorales communes.

Dans l'étude ENHANCE, comparativement à la simvastatine seule, l'ézétimibe et la simvastatine ont entraîné une réduction importante des taux de LDL-C, ou « mauvais » cholestérol, de triglycérides et de protéine C réactive. De plus, comme on l'a déjà précisé, le profil d'innocuité de l'ézétimibe et la simvastatine concordait généralement avec les données de la monographie de chaque produit.

« De façon inattendue, l'étude ENHANCE n'a montré aucune différence statistique entre les deux groupes de patients quant à l'ÉIM moyenne, mais elle a fait ressortir encore que l'ézétimibe et la simvastatine ont pour effet de réduire beaucoup plus le LDL-C que la simvastatine en monothérapie, a affirmé le Dr Gaudet, investigateur de l'étude ENHANCE, professeur de médecine à l'Université de Montréal et directeur de la recherche à la Clinique des maladies lipidiques au Centre hospitalier affilié universitaire de Chicoutimi. Plus de 30 années d'études scientifiques ont confirmé qu'un taux élevé de LDL-cholestérol constitue un important facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires et nous devons continuer à traiter les patients ayant des taux élevés de cholestérol à la lumière de ces données probantes.".

Dans l'étude ENHANCE telle qu'elle est publiée, les auteurs ont avancé les trois hypothèses suivantes pour expliquer pourquoi, malgré que l'ézétimibe et la simvastatine aient réduit beaucoup plus le cholestérol LDL-C, que la simvastatine en monothérapie (56 % contre 39 %, $p < 0,01$), il n'y a pas de différence significative entre les groupes de traitement quant au paramètre principal et aux quatre principaux paramètres secondaires : 1) la réduction du LDL-C au moyen d'un produit qui n'est pas de type statine tel que l'ézétimibe peut modifier différemment l'épaisseur de l'intima-média (ÉIM) qu'un produit de type statine; 2) la technique d'imagerie retenue n'était pas suffisamment sensible pour déceler une éventuelle différence; 3) le groupe de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote avaient été traités abondamment au moyen d'un traitement hypolipidémiant avant l'étude, ce qui a eu pour effet de limiter la variation possible de l'ÉIM de la carotide à la suite du traitement hypolipidémiant additionnel et, par conséquent, de limiter la capacité à déceler les différences éventuelles entre les effets des deux traitements. Les auteurs en sont venus à la conclusion que la raison pour laquelle aucun effet additionnel sur l'épaisseur de l'ÉIM de la carotide n'a pu être observé malgré la réduction du taux de LDL-C est inconnue.

Les auteurs ont énoncé l'hypothèse que l'absence de différence dans la variation de l'ÉIM moyenne de la carotide entre l'ézétimibe et la simvastatine et la simvastatine en monothérapie, malgré la réduction additionnelle du LDL-C, pourrait découler des effets des statines sur les artères, qui sont indépendants des lipides. Ils ont présenté plusieurs arguments contraires à ce concept, notamment une discussion sur des études cliniques portant sur les traitements à base de statines et sans statines qui ont démontré que des réductions de facteurs de risques cardiovasculaires étaient associées au niveau de réduction du LDL-C. Selon les auteurs, des données sur les résultats cliniques sont nécessaires pour résoudre cette question.

Quant à l'hypothèse selon laquelle les résultats seraient liés à la technique d'imagerie, les auteurs ont noté qu'elle est peu vraisemblable étant donné la précision des résultats figurant dans l'étude ENHANCE.

En ce qui a trait à l'hypothèse selon laquelle les résultats de l'étude ENHANCE seraient attribuables aux caractéristiques du groupe de patients étudié, les auteurs ont souligné que, dans une précédente étude d'imagerie (prolongation de l'étude ASAP ou « **A**torvastatin vs. **S**imvastatin on **A**therosclerosis **P**rogression »), l'administration d'un traitement hypolipidémiant puissant chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote a donné lieu à la « diminution » de l'ÉIM ou à « l'amincissement » de la paroi de la carotide pendant la première année ou les deux premières années du traitement mais, durant les deux années qui ont suivi cette période, le même traitement n'a donné lieu à aucune diminution additionnelle. Dans l'étude ENHANCE, environ 80 % des patients ont déclaré qu'ils suivaient un traitement à base de statine lors de leur inscription, et la valeur initiale de l'ÉIM de la carotide se situait alors entre 0,69 et 0,70 mm. Dans une autre étude récente sur l'ÉIM de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (étude RADIANCE 1, « **R**ating **A**therosclerotic **D**isease **C**hange by **I**maging with **A** **N**ew **C**ETP **I**nhibitor »), la valeur initiale de l'ÉIM de la carotide était inférieure à celle de la précédente étude sur le même sujet et semblable à celle de l'étude ENHANCE et, surtout, le modèle de variation de l'ÉIM de la carotide dans l'étude récente ressemblait beaucoup à celui qu'on a observé dans les deux groupes de traitement de l'étude ENHANCE.

Les auteurs ont affirmé que « d'après ces données, la réduction du taux de LDL-C entraînant une diminution additionnelle de l'épaisseur moyenne de l'intima-média pourrait être limitée chez des patients déjà traités au moyen d'une statine, dont la valeur initiale de l'épaisseur moyenne de l'intima-média est faible².

« Étant donné qu'il est impossible d'expliquer de tels résultats de façon définitive, nous sommes d'avis que la raison la plus vraisemblable pour laquelle aucune différence significative entre les groupes de traitement dans l'étude ENHANCE a pu être observé est liée à l'évolution de l'ÉIM chez ce groupe de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, a ajouté le D^r Thomas Musliner, directeur administratif de la Recherche clinique, division Maladies cardiovasculaires, Merck Research Laboratories. La majorité de ces patients, déjà traités au moyen d'un traitement hypolipidémiant, ont possiblement eu un effet sur leur ÉIM du fait du traitement, comme en témoignent les valeurs initiales relativement faibles de l'ÉIM. Les résultats de la prolongation de l'étude ASAP, de l'étude RADIANCE 1 et de l'étude ENHANCE portent à croire que la diminution possible de l'ÉIM est limitée chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote qui, en majorité, sont traités au moyen d'un traitement hypolipidémiant efficace depuis un âge plus jeune, soit la norme de nos jours. »

Résultats liés au paramètre principal et à l'issue clinique cardiovasculaire

Les investigateurs de l'étude ENHANCE n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients quant au paramètre principal, soit la variation de l'ÉIM moyenne mesurée sur trois segments de la carotide. La variation de l'ÉIM moyenne carotidienne par rapport aux valeurs initiales était de 0,0111 mm dans le groupe ézétimibe et simvastatine comparativement à 0,0058 mm dans le groupe simvastatine ($p = 0,29$), soit une différence négligeable sur le plan statistique. Les données médianes du paramètre principal, qui n'ont pas non plus montré de différence statistique entre les traitements, sont 0,0058 mm dans le groupe ézétimibe et simvastatine et 0,0095 mm dans le groupe simvastatine. On n'a pas observé non plus de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui a trait aux trois segments de la carotide sur lesquels porte le paramètre principal : carotide commune, carotide interne et sinus carotidien.

L'étude ENHANCE n'était pas conçue et n'avait pas la puissance nécessaire pour évaluer les résultats concernant l'issue clinique cardiovasculaire. L'étude IMPROVE-IT, actuellement en cours, a pour but d'évaluer de tels résultats avec l'ézétimibe et la simvastatine chez des patients atteints de syndrome coronarien aigu. On n'a pas établi que l'ézétimibe et la simvastatine entraînaient une amélioration de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires comparativement à la simvastatine en monothérapie.

Paramètres lipidiques : LDL-C, triglycérides et HDL-C, et protéine C réactive

Au cours de la période de deux ans qu'a duré l'étude ENHANCE, fondée sur la méthode paramétrique du report en aval de la dernière observation, la réduction moyenne du LDL-C a été de 56 % dans le groupe traité au moyen de l'ézétimibe et la simvastatine (valeur initiale : 319 mg/dL ou 8.25 mmol/L), soit une réduction bien supérieure à celle observée dans le groupe traité au moyen de la simvastatine en monothérapie qui a été de 39 % (valeur initiale : 318 mg/dL ou 8.22 mmol/L) ($p < 0,01$).

De plus, à la fin de l'étude, on a constaté dans le groupe ézétimibe et simvastatine une réduction médiane de 30 % des triglycérides (valeur initiale : 157 mg/dL ou 1.77 mmol/L), soit une réduction supérieure à celle observée dans l'autre groupe, c'est-à-dire 23 % (valeur initiale : 160 mg/dL ou 1.81 mmol/L) ($p < 0,01$). En outre, on a constaté dans le groupe ézétimibe et simvastatine une réduction médiane de 49 % de la protéine C réactive (valeur initiale : 1,70 mg/dL), soit une réduction supérieure à celle observée dans l'autre groupe, c'est-à-dire 24 % (valeur initiale : 1,70 mg/dL) ($p < 0,01$). On a également noté une augmentation de 10 % du HDL-C, ou « bon » cholestérol, dans le groupe ézétimibe et simvastatine (valeur initiale : 46,7 mg/dL ou 1.21 mmol/L) contre 8 % dans le groupe simvastatine en monothérapie (valeur initiale 47,4 mg/dL ou 1.23 mmol/L) ($p = 0,05$, aucune différence statistique).

Données sur l'innocuité

Comme on l'a déjà précisé, le profil d'innocuité de l'ézétimibe et la simvastatine était semblable et concordait généralement avec les données de la monographie de chaque produit. Les deux traitements ont été généralement bien tolérés. Dans l'ensemble, la fréquence globale des effets indésirables reliés au traitement a été de 34 % pour l'ézétimibe et la simvastatine (122/357) et de 29 % (107/363) pour la simvastatine en monothérapie, la fréquence des effets indésirables ayant entraîné l'abandon de l'étude a été de 8,1 % pour l'ézétimibe et la simvastatine (29/357) et de 9,4 % pour la simvastatine en monothérapie (34/363).

Conception et méthodologie de l'étude

L'étude ENHANCE est une étude internationale qui a été menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo durant deux ans auprès de 720 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 30 à 75 ans. Tous les patients étaient atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, maladie qui touche environ 0,2 % de la population. L'étude porte sur ce type de patients parce que ceux-ci sont connus pour être à risque de maladie coronarienne précoce et que, en l'absence de traitement, ils sont susceptibles de présenter des taux d'augmentation de l'ÉIM accrus dès l'enfance. Le traitement hypolipidémiant préalable à l'étude ENHANCE n'a pas été un critère d'exclusion, mais tous les patients ont cessé leur traitement au début l'étude. Par ailleurs, aucune valeur minimale de l'ÉIM de la carotide n'était précisée aux fins de l'inscription à l'étude. Après une période de sevrage de six semaines menée à simple insu et contrôlée par placebo, les patients ont reçu au hasard soit une dose quotidienne d'ézétimibe à 10 mg et de simvastatine à 80 mg (N = 357), soit une dose quotidienne de simvastatine à 80 mg (N = 363).

Les investigateurs de l'étude ENHANCE se sont servis de l'échographie numérique image par image pour mesurer l'ÉIM de trois segments des carotides droite et gauche. Les carotides sont les artères principales de la région du cou qui servent à irriguer le cerveau. L'échographie a eu lieu par intervalles : au début de l'étude, après 6, 12, 18 et 24 mois.

« L'examen des clichés échographiques recueillis s'est avéré beaucoup plus complexe que prévu lors de la conception de l'étude. La préparation de ces clichés en vue de leur entrée dans une base de données s'est prolongée, car les investigateurs et les évaluateurs de l'ÉIM de la carotide ont dû prendre, à l'insu, de nombreuses mesures en 2006 et en 2007 pour rectifier le processus de contrôle de la qualité des clichés et pour mettre la dernière main à l'analyse, a précisé le D^r Enrico P. Veltri, coauteur de l'étude ENHANCE et vice-président à la Recherche clinique, Maladies cardiovasculaires et métaboliques du Schering-Plough Research Institute. Nos sociétés ont fait preuve d'intégrité et de bonne foi dans cette étude clinique, a-t-il ajouté. »

À propos de Merck Frosst/Schering Produits pharmaceutiques

Merck Frosst/Schering Pharmaceuticals (MFSP) est une coentreprise réunissant Merck Frosst Canada Ltée et Schering Canada Inc. qui a été constituée en décembre 2001 dans le cadre d'un partenariat à l'échelle mondiale (excluant le Japon) entre les deux sociétés. L'entreprise MFSP a été formée pour développer et commercialiser de nouveaux médicaments d'ordonnance pour le traitement du cholestérol.

Déclarations prospectives de Merck

Ce communiqué de presse contient des « prévisions » au sens de la *Private Securities Litigation Reform Act* de 1995. Ces prévisions sont basées sur les estimations actuelles de la direction et comportent des risques et des incertitudes, susceptibles d'entraîner des résultats considérablement différents de ceux projetés. Les prévisions peuvent comprendre des déclarations relatives au développement des produits, à leur potentiel et à leur performance financière. Aucune prévision ne peut être garantie, et les résultats réellement obtenus peuvent être considérablement différents de ceux prévus. Merck n'est pas tenu de publier des mises à jour des prévisions, que ce soit suite à de nouvelles informations, à des événements futurs ou à tout autre élément. Il convient d'évaluer les prévisions figurant dans ce communiqué en tenant compte des nombreuses incertitudes affectant les activités de Merck, plus particulièrement celles mentionnées à l'Article 1A, Avertissements, du formulaire 10-K de Merck pour l'année terminée le 31 décembre 2007, et dans les rapports périodiques figurant sur les formulaires 10-Q et 8-K, que la société incorpore par renvoi.

Avis de divulgation de Schering-Plough

Les renseignements fournis dans ce communiqué de presse contiennent des « prévisions » au sens du *Private Securities Litigation Reform Act* de 1995 des États-Unis, y compris des déclarations concernant le marché potentiel de EZETROL® (ézétimibe). Ces prévisions concernent des estimations ou des prévisions d'événements futurs. Schering-Plough n'est pas tenue de publier des mises à jour des prévisions, quelles qu'elles soient. De nombreux facteurs sont susceptibles d'entraîner des résultats considérablement différents de ceux projetés par Schering-Plough. Ces facteurs comprennent notamment les forces du marché, les facteurs économiques, la disponibilité des produits, la protection des brevets et de toute autre propriété intellectuelle, la concurrence de la part des médicaments de marques diverses ou génériques ou des médicaments en vente libre, le processus réglementaire et tous les événements pouvant survenir à la suite de l'approbation des produits, parmi d'autres incertitudes. Pour plus d'informations au sujet des risques et incertitudes qui peuvent influencer sur les affirmations prévisionnelles, veuillez consulter les documents déposés par Schering-Plough auprès de la Securities and Exchange Commission, y compris la Partie I, article 1A, sous « Risk Factors » du formulaire 10-K/A de la société pour 2007.

– 30 –

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS, VEUILLEZ COMMUNIQUER AVEC :

Sheila Murphy
Merck Frosst Canada Ltée
Cellulaire : 954-540-6620
sheila_murphy@merck.com

Dan Brennan
NATIONAL PharmaCom
Cellulaire : 514-912-0682
dbrennan@national.ca

¹ N Engl J Med 2008; 358: 1431-43.

² N Engl J Med 2008; 358: 1431-43.