

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

rosuvastatine/ézétimibe

**QUILOGA 5 mg/10 mg, 10
mg/10 mg et 20 mg/10 mg,**

comprimé pelliculé

Inscription : Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 9 avril 2025

- Hypercholestérolémie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) dans l'indication de l'AMM : « Hypercholestérolémie primaire/hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

QUILOGA est indiqué en complément d'un régime alimentaire dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote en traitement de substitution chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés de façon concomitante aux mêmes doses que dans l'association fixe mais sous forme de produits séparés. »

Pas de progrès par rapport à l'association libre de rosuvastatine et d'ézétimibe administrés de façon concomitante à la même posologie.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ainsi que sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. QUILOGA 5 mg/10 mg constitue la première spécialité à proposer une association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe dosés respectivement à 5 mg et 10 mg.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Hypercholestérolémie primaire/hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) QUILOGA est indiqué en complément d'un régime alimentaire dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote en traitement de substitution chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés de façon concomitante aux mêmes doses que dans l'association fixe mais sous forme de produits séparés. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	rosuvastatine/ézétimibe (C10BA06) QUILOGA 5 mg/10 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 303 056 5 2) QUILOGA 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 303 056 7 6) QUILOGA 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 303 056 9 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ZENTIVA FRANCE (exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 21 novembre 2024 PGR (version 0.3 du 09 décembre 2020) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Autres indications de l'AMM	Sans objet
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 9 avril 2025.

2. Complément d'informations

Conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) est un traitement de substitution et ne convient pas à un traitement initial. L'instauration du traitement ou les ajustements posologiques éventuels ne doivent s'effectuer qu'en administrant les

composants séparément et le passage à l'association fixe au dosage approprié n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) est la quatrième association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe et la huitième association fixe de statine et d'ézétimibe ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les associations fixes composées d'une statine et de l'ézétimibe disponibles à ce jour en France sont :

- rosuvastatine + ézétimibe : LIPOROSA, TWICOR et SUVREZA ;
- atorvastatine + ézétimibe : LIPTRUZET, RESELIP, JUNALIZA et génériques ;
- simvastatine + ézétimibe : INEGY et génériques.

Il est à noter que la spécialité QUILOGA 5 mg/10 mg est la première association fixe à base de rosuvastatine à 5 mg et d'ézétimibe à 10 mg. Les spécialités QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) ne sont pas adaptées aux administrations nécessitant 40 mg de rosuvastatine, dans la mesure où elles constituent une association fixe avec de l'ézétimibe.

2.1 Données disponibles

La substitution de la prise conjointe de rosuvastatine à 5, 10 et 20 mg/jour et d'ézétimibe à 10 mg/jour par l'association fixe de ces deux principes actifs aux mêmes doses repose sur la démonstration de la bioéquivalence entre un comprimé pelliculé de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe et la prise conjointe aux mêmes doses d'un comprimé pelliculé de rosuvastatine et d'un comprimé d'ézétimibe.

L'évaluation de QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) repose ainsi sur deux études de pharmacocinétique réalisées chez des volontaires sains :

- une étude de bioéquivalence entre la prise de l'association fixe de rosuvastatine 40 mg et d'ézétimibe 10 mg par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs administrés de façon concomitante (étude 17-VIN-0839), réalisée chez 62 adultes sains à jeun, dont 58 ont terminé l'étude.
- une étude de bioéquivalence entre la prise de l'association fixe de rosuvastatine 5 mg et d'ézétimibe 10 mg par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs administrés de façon concomitante (étude 18-VIN-0313), réalisée chez 62 adultes sains à jeun.

2.2 Synthèse des données d'efficacité

2.2.1 Etude de bioéquivalence 17-VIN-0839

Il s'agit d'une étude de pharmacocinétique, randomisée, croisée, ouverte dont l'objectif principal était d'évaluer la bioéquivalence entre la prise unique de l'association fixe de rosuvastatine 40 mg et d'ézétimibe 10 mg par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs administrés de façon concomitante à la même posologie chez 62 volontaires sains âgés de 18 à 45 ans, dans des conditions de jeûne. Parmi les 62 sujets randomisés, 58 ont terminé l'étude. Cette étude de bioéquivalence de l'association fixe versus ses mono-composants pris conjointement aux mêmes doses a été réalisée aux doses les plus élevées de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe soit 40 mg/10 mg.

Cette étude a démontré la bioéquivalence entre une prise unique de l'association fixe (rosuvastatine 40 mg et ézétimibe 10 mg) et l'association libre des deux principes actifs administrés de façon concomitante à la même posologie chez 58 volontaires sains ayant terminé l'étude.

La bioéquivalence entre l'association fixe et l'association libre n'a pas été étudiée pour les dosages 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg de QUILOGA : elle a été établie indirectement par la démonstration de la bioéquivalence avec la plus forte dose de rosuvastatine.

2.2.2 Etude de bioéquivalence 18-VIN-0313

Il s'agit d'une étude de pharmacocinétique, randomisée, croisée, ouverte dont l'objectif principal était d'évaluer la bioéquivalence entre la prise unique de l'association fixe de rosuvastatine 5 mg et d'ézétimibe 10 mg par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs administrés de façon concomitante à la même posologie chez 62 volontaires sains âgés de 18 à 45 ans, dans des conditions de jeûne. Cette étude de bioéquivalence de l'association fixe versus ses mono-composants pris conjointement aux mêmes doses a été réalisée aux doses les plus faibles de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe soit 5 mg/10 mg.

Cette étude a démontré la bioéquivalence entre une prise unique de l'association fixe (rosuvastatine 5 mg et ézétimibe 10 mg) et l'association libre des deux principes actifs administrés de façon concomitante à la même posologie chez 62 volontaires sains à jeun.

2.3 Synthèse des données de tolérance

Lors des études de pharmacocinétiques avec QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) chez des volontaires sains adultes (étude de bioéquivalence 17-VIN-0839 et 18-VIN-0313), aucun évènement indésirable grave n'a été observé et aucun signal de tolérance n'a été rapporté.

2.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) (version 0.3 du 09 décembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Lésions musculaires (rhabdomyolyse, myopathie) – Paramètres de la fonction hépatique anormaux
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

3.1.1 Hypercholestérolémie primaire

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) sont les autres associations, libres ou fixes, à base de rosuvastatine (5 mg, 10 mg, 20 mg) et d'ézétimibe (10 mg) utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale).

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation de cette indication :

Trois autres **associations fixes** contenant de la rosuvastatine et de l'ézétimibe, à ce jour disponibles en France : LIPOROSA, TWICOR et SUVREZA (cf. tableau ci-dessous).

Les spécialités des **molécules libres** constituant la bithérapie rosuvastatine/ézétimibe, à savoir :

- CRESTOR (Laboratoire GRÜNENTHAL) et ses génériques : rosuvastatine.
- EZETROL 10 mg (Laboratoire ORGANON) et ses génériques : ézétimibe.

Ces spécialités ont un SMR important dans cette indication.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
rosuvastatine/ézétimibe				
SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) SANOFI WINTHROP INDUSTRIE	« Traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule. »	18/10/2023 (extension d'indication)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule.
TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe) MYLAN MEDICAL SAS	« Hypercholestérolémie TWICOR est indiqué dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en complément d'un régime alimentaire, chez les patients adultes convenablement contrôlés, en substitution des deux composants pris séparément de façon concomitante aux mêmes doses que dans l'association fixe. »	15/05/2019 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à la prise séparée des deux principes actifs aux mêmes doses.
LIPOROSA (rosuvastatine/ézétimibe) SERVIER	« LIPOROSA est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie. »	27/06/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à la prise séparée des deux principes actifs aux mêmes doses.

Les autres associations libres et/ou fixes de deux hypolipémiants autres que la bithérapie rosuvastatine/ézétimibe ne peuvent être retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) est indiqué en tant que traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez des patients déjà contrôlés par rosuvastatine et ézétimibe administrés de façon concomitante à la même posologie. Ainsi, les autres bithérapies fixes de statine et d'ézétimibe (LIPTRUZET, RESELIP et JUNALIZA et INEGY) ne sont pas retenues comme des CCP de QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) dans cette indication.

3.1.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) sont les autres associations, libres ou fixes, à base de rosuvastatine (5 mg, 10 mg, 20 mg) et d'ézétimibe (10 mg) utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre d'évaluation de cette indication :

Une autre **association fixe** contenant de la rosuvastatine et de l'ézétimibe, à ce jour disponible en France : SUVREZA (cf. tableau ci-dessous).

Les spécialités des **molécules libres** constituant la bithérapie rosuvastatine/ézétimibe, à savoir :

- CRESTOR (Laboratoire GRÜNENTHAL) et ses génériques : rosuvastatine.
- EZETROL 10 mg (Laboratoire ORGANON) et ses génériques : ézétimibe.

Ces spécialités ont un SMR important dans cette indication.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
rosuvastatine/ézétimibe				
SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) SANOFI WINTHROP INDUSTRIE	« SUVREZA est une association à dose fixe indiquée en traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses, mais en tant que produits distincts, en complément du régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. »	04/09/2019 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à la prise séparée des deux principes actifs aux mêmes doses.

Les autres associations libres et/ou fixes de deux hypolipémiants autres que la bithérapie rosuvastatine/ézétimibe ne peuvent être retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) est indiqué en tant que traitement de substitution dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote chez des patients déjà contrôlés par rosuvastatine et ézétimibe administrés de façon concomitante à la même posologie. Ainsi, les autres bithérapies fixes de statine et d'ézétimibe (LIPTRUZET, RESELIP et JUNALIZA et INEGY) ne sont pas retenues comme des CCP de QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) dans cette indication.

3.1.3 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

3.2 Service Médical Rendu

- ➔ Les affections cardiovasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.

- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Néanmoins, il est à noter qu'à ce jour, l'efficacité de l'association rosuvastatine/ézétimibe n'a été démontrée que sur des critères biologiques, aucun bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité n'a été mis en évidence.
- ➔ Les spécialités QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) sont, en complément d'un régime alimentaire, des médicaments de 2^{ème} intention indiqués dans l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote en traitement de substitution chez des patients adultes déjà contrôlés par la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés de façon concomitante à la même posologie.

➔ Intérêt de santé publique

QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à l'association libre de rosuvastatine et d'ézétimibe administrés de façon concomitante à la même posologie.

La Commission considère que le service médical rendu par QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association libre de rosuvastatine et d'ézétimibe administrés de façon concomitante à la même posologie.

3.4 Population cible

L'introduction de QUILOGA (rosuvastatine/ézétimibe) dans la stratégie thérapeutique de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote n'est pas de nature à modifier la population cible des patients adultes déjà contrôlés par rosuvastatine et ézétimibe pris concomitamment et relevant d'un traitement de substitution à la même posologie que dans l'association libre.

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Il est toutefois à noter que l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe à un dosage de 40 mg/10 mg n'est pas comprise dans l'AMM de QUILOGA or ce dosage peut être recommandé chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires.