



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 octobre 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. SUVREZA - Examen – Extension d’indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à SUVREZA.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Madame Mallat ne peut pas assister à l’examen de ce dossier compte tenu de ses liens.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Ariane, tu vas nous laisser. Le dossier va nous être présenté par le chef de projet, avec Jean-Claude Daubert comme rapporteur.

(Ariane Mallat quitte la séance.)

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez évaluer la demande d’extension d’indication de SUVREZA, qui est l’association fixe rosuvastatine-ézétimibe aux dosages de 10 et 10 milligrammes et 20 et 10 milligrammes en comprimé pelliculé.

C’est donc l’association d’une statine, la rosuvastatine, et d’un autre hypolipémiant qui est l’ézétimibe, pour une prise par voie orale. L’inscription concerne les deux listes, ville et hôpital.

L’indication AMM de SUVREZA est la suivante. C’est une association à dose fixe indiquée en complément du régime alimentaire pour le traitement de l’hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l’hypercholestérolémie familiale homozygote chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule.

L’AMM de cette spécialité a été obtenue le 29 mars 2019 par procédure décentralisée. L’extension d’indication concernée par cette demande a obtenu l’AMM le 27 janvier dernier. Les revendications du laboratoire sont les suivantes. Il revendique un service médical rendu important dans un périmètre restreint qui est le 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, donc qui exclut l’hypercholestérolémie familiale homozygote. Comme il s’agit d’une extension d’indication, vous allez évaluer ce périmètre d’indication. Il revendique une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et pas d’ISP.

Pour rappel, SUVREZA avait déjà été évalué par la commission le 4 septembre 2019, mais sous forme d’un traitement de substitution chez les patients adultes qui étaient contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l’ézétimibe, qui étaient administrés simultanément aux mêmes doses, mais en tant que produits distincts, et dans la même indication, à savoir le traitement de l’hypercholestérolémie primaire familiale hétérozygote et non familiale, ou de l’hypercholestérolémie familiale homozygote. C’était une PIS. Il y avait une étude d’interaction fournie et quatre études cliniques de phase 3 qui évaluaient l’ézétimibe et la rosuvastatine versus soit une statine seule, soit une autre statine avec ézétimibe, sur la réduction des taux de LCL-c.

Vous aviez octroyé un SMR important et une ASMR V. Comme il s’agissait d’un traitement de substitution, c’était ici par rapport à la prise séparée des deux principes actifs aux mêmes doses.

Il n'y avait pas d'ISP. Concernant la place dans la stratégie, c'était un médicament de deuxième intention, en traitement de substitution.

Je ne vais pas détailler les données disponibles, Monsieur le Professeur Daubert reviendra dessus. Ils nous ont fourni une étude de phase 3 de supériorité randomisée en double aveugle qui a comparé cette association fixe versus la rosuvastatine en monothérapie chez 452 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire à haut risque ou à très haut risque cardiovasculaire, qui étaient non contrôlés par une dose stable de rosuvastatine à 10 ou 20 milligrammes ou équivalent. Il y avait deux strates. Il y avait une strate de patients à haut risque qui étaient définis selon le taux de LDL-c, selon les comorbidités mais aussi selon le jugement clinique de l'investigateur, et il y avait des patients à très haut risque.

Chez les patients à haut risque, il y avait un groupe qui recevait l'association fixe rosuvastatine-ézétimibe 10 milligrammes/10 milligrammes, versus un groupe à 20 milligrammes de rosuvastatine. Chez les patients à très haut risque, il y avait un groupe à 20 milligrammes de rosuvastatine associés à de l'ézétimibe 10 milligrammes et un groupe à 40 milligrammes de rosuvastatine associés à de l'ézétimibe 10 milligrammes, qui était comparé à un groupe avec une intensification de la dose de rosuvastatine à 40 milligrammes.

Le critère de jugement principal était le taux de réduction du LDL-c après 6 semaines de traitement, et seuls les patients de la strate à très haut risque ont eu un résultat significatif, avec une diminution de -19,7 quand on comparait le groupe 40/10 versus la rosuvastatine à 40 milligrammes, et une diminution de -12,3 du taux de LDL-c pour la comparaison du groupe de 20 milligrammes/10 milligrammes versus la rosuvastatine à 40 milligrammes. C'était non significatif pour les patients à haut risque, il y avait donc un arrêt de la séquence de tests hiérarchiques.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha ont été significatifs uniquement chez les patients à très haut risque, et seulement pour les critères 1 et 2, qui étaient le taux de réduction du LDL-c après 6 semaines par rapport à la randomisation chez les patients des groupes qui recevaient 20 milligrammes de rosuvastatine avec 10 milligrammes d'ézétimibe, et la proportion de patients atteignant les valeurs cibles lipidiques à la semaine 6.

C'était non significatif pour la variation des autres paramètres lipidiques après 6 semaines de traitement.

En termes de tolérance, les effets indésirables observés avec l'association fixe sont conformes aux effets indésirables connus et attendus de ces deux principes actifs pris séparément.

Il s'agit de la troisième association fixe statine + ézétimibe, puisqu'il y a déjà LIPTRUZET et IGENY, qui sollicite une inscription dans l'hypercholestérolémie chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule. Hors hypercholestérolémie familiale homozygote pour SUVREZA, les deux autres sont pris en charge dans cette indication. SUVREZA ne la demande pas, puisque l'étude ne couvre pas cette population.

Comme je vous le disais, la supériorité de l'association fixe a été démontrée par rapport au maintien de la même dose de statine, mais pour le dosage rosuvastatine 40 et ézétimibe

10 milligrammes qui est non commercialisé et qui n'a pas l'AMM, et par rapport au doublement de la dose de statine pour le dosage rosuvastatine 20 milligrammes et ézétimibe 10 milligrammes, ceci uniquement chez les patients à très haut risque cardiovasculaire atteints d'hypercholestérolémie primaire polygénique ou hétérozygote.

Il est à noter que les résultats d'efficacité et de tolérance sont limités par la durée de suivi courte de l'étude, qui était de 6 semaines, et qu'à ce jour, l'efficacité de l'association ézétimibe-rosuvastatine a été démontrée uniquement sur le critère biologique qui est la réduction des taux de LDL-c. Une efficacité en termes de morbi-mortalité n'a pas été démontrée à ce jour. Il est à noter également que compte tenu des dosages disponibles qui ont l'AMM, 10/10 et 20/10, ces spécialités ne permettent pas de couvrir l'ensemble de la gamme des dosages utilisés dans l'hypercholestérolémie pour la rosuvastatine, qui peut aller jusqu'à 40 milligrammes par jour.

Je vais maintenant laisser la parole à notre expert, le Professeur Jean-Claude Daubert.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Merci. Le temps étant compté, je vais être bref. Je vais me contenter de commenter rapidement quelques diapositives.

La première rappelle les recommandations de l'ESC pour la prise en charge d'une hypercholestérolémie primaire. Primaire, cela veut dire non secondaire. Primaire, cela peut être familiale ou non familial.

La première étape consiste à évaluer le risque cardiovasculaire global associé à l'hypercholestérolémie, dont vont dépendre la décision de traitement et l'objectif biologique à atteindre. Aujourd'hui, on utilise le score SCORE, qui s'est substitué largement en Europe au classique score de Framingham.

Si un traitement médicamenteux est justifié, l'objectif de réduction de LDL-c ira de moins de 1 gramme par litre à moins de 0,55 gramme par litre selon le niveau de risque, modéré, élevé ou très élevé, et selon qu'il s'agit de prévention primaire ou de prévention secondaire. Pour atteindre l'objectif, les statines sont recommandées en première ligne en privilégiant les produits de troisième génération, dont la rosuvastatine, et en augmentant progressivement la posologie jusqu'à la dose maximale tolérée. La posologie maximale de rosuvastatine recommandée en monothérapie est de 40 milligrammes par jour.

Si l'objectif biologique n'est pas atteint avec la seule statine, l'adjonction d'ézétimibe est recommandée à la dose de 10 milligrammes par jour. La méta-analyse des nombreux essais de phase 3, que vous avez en bas à droite, montre que l'association statine-ézétimibe permet d'abaisser en moyenne le LDL-c de 65 % et d'atteindre l'objectif souhaité chez une majorité de patients.

L'association peut se faire sous deux formes, soit en produits séparés, soit en association fixe, ce que préfère une majorité de patients au moins en France. Comme l'a rappelé le chef de projet, six associations fixes sont disponibles en France et remboursées, l'une avec simvastatine (INEGY), deux avec atorvastatine (LIPTRUZET et RESELIP) et trois avec rosuvastatine (LIPOROSA, TWICOR et SUVREZA). Les AMM sont différentes selon les produits.

La plupart, dont SUVREZA, ont une indication de substitution qui était définie ainsi pour SUVREZA : chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate avec la statine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses, mais en tant que produits distincts, ce qui n'est pas évident à organiser en pratique. Deux associations, INEGY et LIPTRUZET, ont une indication mixte qui associe substitution et traitement, et c'est cette extension d'indication que nous devons évaluer aujourd'hui pour SUVREZA, avec le libellé « traitement de l'hypercholestérolémie primaire, familiale hétérozygote et non familiale — ce qui exclut donc l'homozygote — chez les adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule. »

Pour supporter sa demande, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude qui a été récemment publiée par Catapano et qui évaluait l'efficacité et la tolérance de SUVREZA dans une population de patients avec hypercholestérolémie primaire non contrôlés par rosuvastatine seule à la dose de 20 milligrammes chez les très hauts risques et de 10 milligrammes chez les hauts risques. L'objectif était de démontrer la supériorité de l'association fixe 20/10 ou 10/10 en termes de réduction du LDL-c, comparé au doublement de dose du rosuvastatine en monothérapie (40 milligrammes chez les très hauts risques, 20 milligrammes chez les hauts risques).

La méthodologie de l'étude est correcte. C'est une étude randomisée à bras parallèles, en double aveugle. Les patients à très haut risque ont été randomisés en trois bras :

- rosuvastatine 40 milligrammes/ézétimibe 10 milligrammes ;
- l'association fixe rosuvastatine 20 milligrammes/ézétimibe 10 milligrammes correspondant à la forme et au dosage proposés aujourd'hui par le laboratoire ;
- la monothérapie par rosuvastatine 40 milligrammes seule.

Les patients à haut risque ont été randomisés en deux bras : l'association fixe rosuvastatine 10 milligrammes/ézétimibe 10 milligrammes, ou rosuvastatine en monothérapie 20 milligrammes.

La durée de l'étude était limitée à 6 semaines, ce qui bien sûr ne permet pas de juger de la tolérance au long cours, car on sait que la plupart des effets secondaires des statines, en particulier les effets musculaires, apparaissent au-delà de cette période.

Voilà les principaux résultats, qu'a déjà annoncés le chef de projet. Chez les patients à très haut risque, la supériorité des deux associations, 40 et 20 milligrammes + ézétimibe 10 milligrammes, a été démontrée avec une réduction moyenne de LDL-c respective de 34 % et 27 %, comparée à 15 % avec la rosuvastatine 40 milligrammes seule. L'association 20/10 fait donc mieux que le doublement de la dose de rosuvastatine.

En revanche, chez les patients à haut risque, la supériorité de l'association 10/10 n'est pas démontrée par rapport au doublement de la dose de statine.

Si on s'intéresse maintenant à l'objectif secondaire du pourcentage de patients qui ont atteint le seuil recommandé de moins de 0,7 ou moins de 0,55 gramme par litre, la supériorité de

l'association fixe 20/10 sur le doublement de la dose de rosuvastatine 40 milligrammes est démontrée avec des taux respectifs de 60 % et 41 %.

En conclusion, si l'on essaie de synthétiser les données disponibles sur les associations fixes rosuvastatine-ézétimibe, incluant l'étude de Catapano, il est possible de conclure :

- que parmi les diverses associations fixes statine-ézétimibe, celles à base de rosuvastatine apparaissent particulièrement efficaces pour abaisser le LDL-cholestérol et atteindre les objectifs de prévention primaire ou secondaire, et qu'elles sont plus efficaces que celles à base de statines de seconde génération, ce qui a été démontré dans une autre étude de phase 3 comparative, l'étude GRAVITY ;
- que l'étude de Catapano montre qu'une association fixe, rosuvastatine 20 milligrammes/ézétimibe 10 milligrammes a une efficacité supérieure à la rosuvastatine seule à la dose maximale recommandée en monothérapie, qui est de 40 milligrammes par jour.

La supériorité a été démontrée dans une population qui est conforme à l'extension d'indication revendiquée par le laboratoire. Dans les limites d'une durée de suivi de 6 semaines, la tolérance apparaît satisfaisante, conforme aux données attendues.

SUVREZA 20/10 est donc une alternative au doublement de dose de statine chez les patients non contrôlés par une posologie standard en monothérapie. L'association fixe a un rapport risque/bénéfice favorable dans cette situation.

Pour moi, il est donc logique d'accorder à SUVREZA 20/10 un SMR important, sans ASMR comme nous le faisons habituellement pour une association fixe, dans l'extension d'indication demandée par le laboratoire, au même titre que d'autres associations fixes, en particulier INEGY et LIPTRUZET, qui avaient déjà obtenu un SMR important dans des indications similaires. Voilà ce que l'on peut dire brièvement sur SUVREZA.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, Jean-Claude. François ?

M. le Dr LACOIN, membre de la CT.- Merci, Jean-Claude, pour cette présentation. J'ai deux questions. D'abord je suis toujours gêné quand je lis « pas contrôlé de manière adéquate », parce que je ne sais pas ce que veut dire contrôlé de manière adéquate et quel est le consensus qu'il y a sur le contrôle. Effectivement, on a l'ESC qui a des recommandations. J'imagine qu'aux États-Unis, ils en ont d'autres. Quelle est la référence ?

Le deuxième point qui me gêne toujours aussi dans ce genre d'étude, c'est qu'on n'est que sur des critères intermédiaires de LCL-cholestérol, on n'a rien sur la clinique. Je voulais savoir si tu pouvais me dire quelle différence il y avait en clinique, en termes de NMT, en risque équivalent, en risque intermédiaire, entre une monothérapie d'une statine de deuxième génération à 40 milligrammes, par exemple de la rosuvastatine à 40 milligrammes, et une bithérapie. Combien d'événements évite-t-on si on passe à une bithérapie ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Pour répondre à ta première question, tout le monde est d'accord aujourd'hui. Des deux côtés de l'Atlantique, les recommandations sont les mêmes. En prévention primaire, c'est d'abaisser le LDL-c à 1 gramme par litre ou moins. Chez

les patients à très haut risque en prévention primaire, c'est de l'abaisser à 0,7 gramme par litre ou moins, et chez les patients en prévention secondaire, l'abaisser à 0,55 gramme par litre ou moins. Cela repose sur des études épidémiologiques solides et sur de multiples études cliniques de phase 3. Sur les objectifs, je crois que tout le monde est d'accord aujourd'hui.

En ce qui concerne les avantages de la bithérapie par rapport à la monothérapie, c'est vrai que les études que nous avons montrées aujourd'hui, l'étude Catapano et l'étude GRAVITY, sont des études de courte durée, de 6 semaines. Ce sont des études mécanistiques qui sont là pour montrer comment on peut abaisser le LDL-cholestérol et atteindre les objectifs biologiques. Ce ne sont pas des études de morbidité.

Il n'y a en fait qu'une étude de morbidité. C'est l'étude IMPROVE-IT, dont on a discuté à de multiples reprises dans cette commission par le passé. IMPROVE-IT était une mega étude sur 18 000 patients avec syndrome coronaire aigu, qui vont être suivis pendant au minimum 7 ans, et qui a été randomisée d'un côté pour recevoir 40 milligrammes de simvastatine et de l'autre côté, une association simvastatine-ézétimibe. Ce n'était pas la rosuvastatine, mais on sait que les statines sont à peu près identiques, ce qui est important, c'est leur puissance et l'intensité de l'abaissement du LDL-cholestérol.

Cette étude a réussi à démontrer in fine un bénéfice significatif sur le critère primaire de MACE 5, qui était en faveur de l'association, donc l'association fait mieux sur le plan clinique que la monothérapie. Elle apportait aussi des informations utiles sur le plan de la tolérance. Avec 18 000 patients sur 7 ans, il y a des données de tolérance qui sont quand même tout à fait solides.

Dans cette étude, bien qu'on associait deux produits potentiellement hépatotoxiques, il n'y a pas eu plus d'hépatotoxicité dans la thérapie combinée qu'avec la statine seule. On sait aussi qu'avec les statines, les effets musculaires, qui sont la tolérance fonctionnelle la plus fréquente, sont dose-dépendants. Dans les études que je vous ai montrées aujourd'hui, on ne va pas répondre à cette question. On ne peut pas dire que l'association 20/10, qui est plus efficace sur le plan biologique que la rosuvastatine 40 milligrammes, fait mieux sur le plan des effets cliniques, et en particulier des effets musculaires.

Enfin, toutes les études, auparavant, avaient démontré que les effets musculaires étaient dose-dépendants, et donc il est logique d'espérer, avec cette posologie réduite grâce à la bithérapie, une réduction des effets secondaires et en particulier des effets musculaires. Je l'ai dit, il n'y a donc pas de majoration des effets hépatiques.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Nous avons du retard, donc je ne donne pas la parole à Jean-Christophe ni à Dominique, je suis désolé. Je vous propose de passer au vote. L'idée suggérée par Jean-Claude est tout à fait suivie par le Bureau. C'était d'aligner avec les autres spécialités, avec un SMR important, une ASMR V et une absence d'ISP, mais je crois qu'il n'y avait pas de demande d'ISP. Ne votez pas sur l'ISP, mais simplement sur le SMR et l'ASMR.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS. - Est-ce que nous votons sur un alignement ?

M. le Pr COCHAT, Président. - Ce n'est pas vraiment un alignement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Elles ont des indications différentes. Je précise aussi qu'ils demandent une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, parce qu'on n'est pas sur le vote du traitement de substitution.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est logique. C'est une ASMR V dans la stratégie.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Nous votons sur le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour un SMR important et 1 abstention. Il y a 21 voix pour une ASMR V et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Pouvons-nous l'adopter sur table éventuellement ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc une adoption sur table.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire