



**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**AVIS**

**21 septembre 2005**

**INEGY 10 mg/20 mg, comprimé**  
**B/30 ; B/50 ; B/90**

**INEGY 10 mg/40 mg, comprimé**  
**B/30 ; B/50 ; B/90**

**Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET**

ézétimibe / simvastatine

Liste I

Date de l'AMM : 28 juillet 2005

Motif de la demande :           Inscription Sécurité Sociale et Collectivités (B/30 ; B/90)  
                                          Inscription Collectivités (B/50)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

ézétimibe / simvastatine

### 1.2. Originalité

association fixe ézétimibe / simvastatine

### 1.3. Indications

#### Hypercholestérolémie

INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :

- patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ;
- patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

INEGY contient de l'ézétimibe et de la simvastatine. La simvastatine (20 à 40 mg) a montré une réduction de la fréquence des événements cardiovasculaires.

#### Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL).

### 1.4. Posologie

#### Hypercholestérolémie

Pendant toute la durée du traitement par INEGY, le patient devra suivre un régime hypolipémiant adapté.

Voie orale.

La posologie d'INEGY est de 10/10 mg/j à 10/80 mg/jour administrés le soir. La posologie usuelle est de 10/20 mg ou 10/40 mg une fois par jour le soir. La posologie de 10/80 mg par jour est uniquement recommandée chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires. Le taux de LDL-cholestérol, les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte en début de traitement ou lors de l'ajustement de posologie.

La posologie d'INEGY doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages d'INEGY (cf. rubrique 5.1 Tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipémiant en cours.

Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines.

INEGY peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Les études comparatives menées avec INEGY se limitent actuellement à la simvastatine et à l'atorvastatine.

#### Hypercholestérolémie familiale homozygote

La posologie recommandée d'INEGY chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10/40 mg ou 10/80 mg par jour administrés le soir.

Chez ces patients, INEGY peut être utilisé comme traitement adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (exemple : aphérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles.

(Cf. RCP)

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

C : Système cardiovasculaire  
10 : Hypolipémiants  
B : Hypolipémiants  
A : Hypolipémiants et hypotriglycéridémiants  
02 : Simvastatine et Ezétimibe

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Il s'agit d'une association fixe de l'ézétimibe et d'une statine (la simvastatine).

Ezetimibe : EZETROL 10 mg

Statines (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase)

atorvastatine : TAHOR

fluvastatine : FRACTAL / LESCOL

pravastatine : ELISOR / VASTEN

rosuvastatine : CRESTOR

simvastatine : LODALES / ZOCOR et leur génériques

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des hypolipémiants

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

La majorité des études a déjà été examinée par la Commission de la Transparence dans le cadre de la demande d'inscription d'EZETROL (Cf. Avis EZETROL du 26 novembre 2003)

Les études cliniques contrôlées ont montré que chez des patients ayant une hypercholestérolémie, INEGY diminue significativement le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B, les triglycérides et le non-HDL-cholestérol et augmente le HDL-cholestérol.

#### Hypercholestérolémie primaire

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, d'une durée de 8 semaines, 240 patients ayant une hypercholestérolémie déjà traités par la simvastatine en monothérapie, mais n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-C du NCEP (National Cholesterol Education Program - soit 2,6 à 4,1 mmol/l [1,0 à 1,6 g/l], selon les caractéristiques initiales), ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'ézétimibe, soit un placebo, en association avec le traitement par la simvastatine en cours.

Chez les patients traités par simvastatine et n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-C lors du bilan initial (~80 %) :

- l'objectif du LDL-cholestérol a été atteint en fin d'étude par 76 % des patients randomisés traités par ézétimibe contre 21,5 % des patients sous placebo ;
- en association au traitement par la simvastatine, la diminution correspondante du LDL-cholestérol a été également significative entre l'ézétimibe (27%) et le placebo (3 %) ;

- de plus, en association avec la simvastatine, l'ézétimibe a significativement diminué le cholestérol total, les Apo B et les triglycérides par rapport au placebo.

Dans une étude en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, 214 patients diabétiques de type 2 traités par des thiazolidinediones (rosiglitazone ou pioglitazone) depuis au moins 3 mois et par la simvastatine 20 mg depuis au moins 6 semaines avec une moyenne de LDL-cholestérol de 2,4 mmol/l (0,93 g/l), ont été randomisés pour recevoir soit la simvastatine 40 mg ou l'association ézétimibe 10 mg et simvastatine 20 mg. INEGY 10mg/20 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose de simvastatine à 40 mg en réduisant davantage le LDL-C (-21 % et 0 %), le cholestérol total (-14% et -1%), les Apo-B (-14 % et -2 %). Les résultats pour le HDL-C et les TG entre les deux groupes de traitement n'ont pas été significativement différents.

L'efficacité des différentes posologies d'INEGY (10/10 à 10/80 mg/jour) a été démontrée dans une étude en double-aveugle, versus placebo, de 12 semaines, qui a inclus toutes les doses disponibles d'INEGY et les doses équivalentes de simvastatine. La comparaison des patients ayant reçu INEGY par rapport à ceux ayant reçu la simvastatine a montré qu'INEGY a diminué de façon significative le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les TG ainsi que les Apo-B (-42% et -29%), le non-HDL-cholestérol (-49% et -34%) et la protéine C-réactive (-33% et -9%). Les effets d'INEGY sur le HDL-cholestérol ont été similaires à ceux observés avec la simvastatine. Une analyse complémentaire a montré qu'INEGY a augmenté de façon significative le HDL-cholestérol comparé au placebo.

Dans deux grandes études cliniques contrôlées versus placebo, 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), (20-40 mg, n=4 444 patients) et HPS (Heart Protection Study) (40 mg, n=20536 patients), les effets du traitement par la simvastatine ont été évalués chez des patients à risque élevé d'événements coronariens en raison d'une maladie coronaire existante, d'un diabète, d'une pathologie des vaisseaux périphériques, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'une autre maladie cérébrovasculaire. La simvastatine a réduit le risque de mortalité totale par réduction des décès coronariens. Elle a réduit le risque d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident vasculaire cérébral, et la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne et non-coronarienne.

### Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

Une étude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, a été réalisée chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote HFHo (diagnostic clinique et/ou génotypique). Les résultats ont été analysés à partir d'un sous-groupe de patients (n=14) recevant 40 mg de simvastatine comme dose initiale. L'augmentation de la dose de simvastatine de 40 mg à 80 mg (n=5) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 13 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg de simvastatine. L'association d'ézétimibe et de simvastatine à doses équivalentes à INEGY (10/40 mg et 10/80 mg, combinés, n=9) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 23 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg de simvastatine. Chez ces patients, l'association d'ézétimibe et de simvastatine à doses équivalentes à INEGY (10/80 mg, n=5), a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 29 % par rapport à la valeur initiale avec la simvastatine 40 mg.

### **3.2. Effets indésirables**

La sécurité d'emploi d'INEGY (équivalente à l'association ézétimibe / simvastatine) a été évaluée chez plus de 3 800 patients dans les études cliniques.

Les événements indésirables très fréquents ( $\geq 1/10$ ) et fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ont été les suivants : céphalées, flatulences, myalgies. Dans les études cliniques conduites en association, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT  $\geq 3 \times$  LSN, consécutives) étaient de 1,7 % pour les patients traités par

INEGY. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, les valeurs reviennent à leur valeur initiale à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement.

Des élévations cliniquement significatives des CPK ( $\geq 10 \times \text{LSN}$ ) ont été observées chez 0,2 % des patients traités par INEGY.

Les événements indésirables rapportés avec INEGY sont cohérents avec ceux précédemment observés avec l'ézétimibe et/ou la simvastatine.

### **3.3. Conclusion**

L'association fixe ézétimibe / simvastatine (INEGY) a montré son efficacité sur des critères biologiques chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :

- patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ;
- patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la simvastatine est important. L'efficacité de l'ézétimibe et de l'association ézétimibe / simvastatine a été démontré uniquement sur des critères biologiques. Le rapport efficacité/effets indésirables de INEGY est moyen

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des statines. INEGY, n'ayant pas en l'état du dossier montré un bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité, doit être actuellement considéré comme un traitement de deuxième intention.

Intérêt en termes de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau des dyslipidémies dans la sous-population susceptible de bénéficier de cette spécialité est important.

Il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité par rapport à l'association libre des deux principes actifs (ézétimibe et simvastatine) en raison notamment de l'absence de donnée démontrant une amélioration de l'observance avec INEGY versus l'association libre. La spécialité INEGY n'apporte donc pas de réponse à un besoin de santé publique.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité INEGY.

Le service médical rendu par ces spécialités est important

### **4.2. Amélioration du service médical rendu :**

INEGY (association fixe de ézetimibe 10 mg et de simvastatine 20 et 40 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à la prise séparée des deux principes actifs.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'hypercholestérolémie doit suivre les recommandations de l'AFSSAPS actuellement en vigueur. La conduite thérapeutique est guidée par des seuils de LDL-C variables selon le risque cardio-vasculaire global du patient

- Chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire et qui ne sont pas contrôlés par une statine seule, la poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, HTA, diabète, obésité, sédentarité...). sont la première stratégie à mettre en œuvre.
- Le médecin devra ensuite vérifier que le patient est correctement informé sur son risque cardio-vasculaire potentiel et qu'il prend régulièrement le traitement. En effet, la mauvaise observance est la première cause de non obtention des objectifs thérapeutiques.
- La posologie journalière influence également l'efficacité et l'obtention des objectifs thérapeutiques. Il est à noter qu'en pratique, les statines sont souvent prescrites à des posologies inférieures à celles ayant démontré un bénéfice clinique dans les études de morbidité.
- Ce n'est que lorsque le traitement par statine est pris régulièrement et à une posologie appropriée et que l'hypercholestérolémie n'est pas contrôlée, que doit être envisagé l'ajout d'un deuxième médicament.
- INEGY, association fixe entre ézetimibe et la simvastatine, est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée : patients non contrôlés par une statine seule ou patients recevant déjà une statine et de l'ézetimibe.

En association avec une statine chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la stratégie thérapeutique est proche de celle de la première indication. Le traitement des formes sévères associe actuellement les aphérèses de LDL au traitement médicamenteux.

### 4.4. Population cible

La population cible d'INEGY est représentée par les personnes qui n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques malgré un traitement approprié par les statines actuellement disponibles et une bonne observance du traitement.

D'après les données du panel Thales, environ 3,7 millions de patients étaient traités par une statine en 2001.

Parmi ces patients, un maximum de 35% n'atteignent pas actuellement les objectifs thérapeutiques (toutes posologies confondues), soit environ 1,3 millions de personnes.

Selon les différentes études et données disponibles, environ 50% des patients traités par statine ne seraient pas observants. En excluant les patients n'ayant pas atteint les objectifs thérapeutiques en raison d'une mauvaise observance du traitement par statine, la population cible de INEGY serait au maximum de 650 000 personnes.

Cette population cible est susceptible d'augmenter à l'avenir, pour deux raisons :

- L'hypercholestérolémie serait sous-diagnostiquée et/ou sous-traitée en France. Selon un rapport de la DGS, 20% à 30% des adultes seraient hypercholestérolémiques.
- Les recommandations sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie et du risque cardio-vasculaire global pourraient évoluer et retenir des seuils plus bas pour les objectifs du LDL-C.

L'incidence de l'hypercholestérolémie familiale homozygote serait de 1 cas pour 1 million de naissances. L'espérance de vie de ces patients étant inférieure à l'espérance de vie moyenne de la population, la population cible dans cette indication serait au maximum de 50 patients.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/30 et B/90) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/30 ; B50 et B/90).

La Commission de Transparence demande au laboratoire d'étendre aux patients traités par INEGY l'étude demandée pour les patients traités par EZETROL. Cette étude réalisée en situation réelle de prescription et sur le long terme devra permettre de :

- de décrire, à court terme, les modalités de prescription (indications, co-prescriptions) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie en particulier traitements antérieurs),
- de décrire, à court terme, la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé,
- d'évaluer, à long terme, l'impact de ce médicament sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité et de tolérance (critères à définir par le comité scientifique).

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%