



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 novembre 2015

EZETROL 10 mg, comprimé sous plaquettes thermoformées

B/28 (CIP : 34009 3692 270 7 1)

EZETROL 10 mg, comprimé sous plaquettes thermoformées unidoses

B/90 (CIP : 34009 391 700 6 0)

EZETROL 10 mg, comprimé sous plaquettes pelables unidoses

B/28 (CIP : 34009 362 269 9 9)

EZETROL 10 mg, comprimé sous plaquettes

B/30 (CIP : 34009 373 605 5 5)

Laboratoire MSD FRANCE

DCI	ézétimibe
Code ATC (2015)	C10AX09 (autre agent hypolipémiant)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Hypercholestérolémie primaire EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré. Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) EZETROL en association avec une statine 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). Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie) EZETROL est indiqué comme traitement adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote. Aucun effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a encore été démontré ». »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (Reconnaissance mutuelle) : 11 juin 2003
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I <i>Par décision du 24 juin 2014, le collège des directeurs de l'Union des caisses d'assurance maladie (Uncam) a subordonné la prise en charge de certains médicaments hypocholestérolémiants, dont l'ézétimibe, à l'accord préalable du service médical de l'Assurance Maladie.</i>
Classement ATC	C : Système cardiovasculaire C10 : Hypolipémiants C10A : Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AX : Autres hypolipémiants C10AX09 : ézétimibe

02 CONTEXTE

Examen des spécialités EZETROL réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28/12/2009 (JO du 28/06/2011). Dans son dernier avis en date du 27 mai 2009, la Commission a considéré que le SMR d'EZETROL était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hypercholestérolémie primaire

EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.

EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

EZETROL en association avec une statine 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).

Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)

EZETROL est indiqué comme traitement adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Nouvelles données cliniques

Depuis le dernier examen par la Commission¹, le laboratoire a fourni les données des études cliniques suivantes :

L'essai international SHARP (« Study of HeArt and Renal Protection »)^{2, 3} :

L'objectif de cet essai était de comparer l'efficacité de l'association ézétimibe 10 mg/j + simvastatine 20 mg/j au placebo en termes de prévention de la survenue d'événements vasculaires majeurs (infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine cardiaque, accident vasculaire cérébral ou toute intervention de revascularisation), chez 9 438 patients insuffisants rénaux chroniques (dont un tiers de dialysés).

Les résultats de cette étude ont été intégrés au RCP (paragraphe 5.1, Propriétés pharmacodynamiques), mais n'ont pas donné lieu à une extension d'indication.

Ainsi, le RCP précise : « L'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo réalisée chez 9 438 patients insuffisants rénaux chroniques, dont un tiers de dialysés à l'inclusion. Un total de 4 650 patients ont été traités par EZETROL 10 mg en association avec la simvastatine 20 mg une fois par jour, et 4 620 ont reçu un placebo. Ils ont été suivis pendant une durée médiane de 4,9 années.

Les patients avaient un âge moyen de 62 ans, 63 % étaient des hommes, 72 % de type caucasien, 23 % étaient diabétiques, et pour ceux qui n'étaient pas dialysés, le débit moyen de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était de 26,5 ml/min/1,73 m². Il n'y avait pas de critère d'inclusion sur les lipides. Le taux moyen initial de LDL-cholestérol était de 108 mg/dl. Après un an, en incluant les patients ne prenant plus de médicament dans l'étude, le LDL-cholestérol était réduit par rapport au placebo de 26 % dans le groupe simvastatine 20 mg seule et de 38 % dans le groupe EZETROL 10 mg en association avec la simvastatine 20 mg.

Le critère principal du protocole SHARP était une analyse en intention de traiter des événements vasculaires majeurs (tels que infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine cardiaque, accident vasculaire cérébral ou toute intervention de revascularisation), uniquement chez les patients randomisés dans le groupe EZETROL en association avec de la simvastatine (n = 4 193) ou le groupe placebo (n = 4 191). Les analyses secondaires incluaient le même critère composite pour la population entière (à l'inclusion ou à un an) randomisée dans le groupe EZETROL en association avec de la simvastatine (n = 4650) ou le groupe placebo (n = 4620), ainsi que les composants de ces critères.

L'analyse du critère principal montrait qu'EZETROL en association avec de la simvastatine réduisait significativement le risque d'événements vasculaires majeurs (749 patients avec des événements dans le groupe placebo contre 639 dans le groupe EZETROL en association avec de la simvastatine) avec une réduction du risque relatif de 16 % (p = 0,001).

Cependant, le schéma de cette étude n'a pas permis de déterminer la contribution spécifique de l'ézétimibe pour réduire significativement le risque d'accidents vasculaires majeurs chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.

Les composants individuels des événements vasculaires majeurs chez les patients randomisés sont présentés dans le tableau 1. EZETROL en association avec de la simvastatine a significativement réduit le risque d'accident vasculaire cérébral et de revascularisation, avec des

¹ Avis de Renouvellement d'inscription pour EZETROL le 27 juin 2009.

² Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2010;160(5):785-94.

³ Baigent C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377(9784):2181-92.

différences numériques non significatives en faveur d'EZETROL en association avec de la simvastatine pour les infarctus du myocarde non fatals et les décès d'origine cardiaque. »

Pour plus d'information sur cette étude, se reporter au paragraphe 5.1 du RCP

L'essai IMPROVE IT⁴ :

Cet essai randomisé, en double insu, avait pour l'objectif de comparer l'efficacité de l'association ézetimibe 10 mg/j + simvastatine 40 mg/j à celle de la simvastatine 40 mg seule en termes de réduction des événements cardiovasculaires majeurs (critère combiné associant les IDM non fatals, les hospitalisations pour angor instable, les revascularisations coronaires), chez 18 144 patients avec antécédents de syndrome coronaire aigu récent. Une demande de variation de l'AMM a été déposée par les laboratoires MSD à l'ANSM en avril 2015. Dans l'attente des conclusions de l'état membre de référence (Allemagne), les résultats de cette étude, qui peuvent conduire à une extension d'indication, ne seront pas présentés dans cet avis.

Le laboratoire a également fait état de 10 nouveaux essais publiés :

- cinq essais chez des patients à haut risque cardiovasculaire^{5,6,7,8,9}
- trois essais chez des patients diabétiques^{10,11,12}
- un essai chez des patients âgés de 65 ans ou plus : ZETELD¹³,
- un essai chez des patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote (étude non comparative, non retenue)¹⁴.

Plusieurs méta-analyses/analyses combinées ont étudié l'efficacité de l'ézetimibe et/ou sa tolérance :

- cinq publications relatives à des analyses de la base combinée de 27 essais cliniques ayant étudié l'ézetimibe jusqu'en 2008 et qui ont porté sur :
 - o la recherche des facteurs associés à une réponse au traitement^{15,16,17,18}

⁴ Cannon P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015; 372:2387-97.

⁵ Bays HE et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108(4):523-30

⁶ Aversa M et al. Ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus simvastatin 40 mg in coronary heart disease patients. J Clin Lipidol 2010;4(4):272-8

⁷ Hing Ling PK et al. Ezetimibe/simvastatin 10/40 mg versus atorvastatin 40 mg in high cardiovascular risk patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study. Lipids Health Dis 2012;11-18

⁸ Bays HE et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2013;112(12):1885-95

⁹ McCormack T et al. Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. Int J Clin Pract 2010;64(8):1052-61

¹⁰ Bordini G et al. Ezetimibe+simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). Diabetology 2010;9(20). 9-20.

¹¹ Ruggerenti P et al. Ezetimibe and Simvastatin in Dyslipidemia of Diabetes (ESD) Study Group. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial. Diabetes Care. 2010;33(9):1954-6.

¹² Rosen JB et al. A comparison of efficacy and safety of an ezetimibe /simvastatin combination compared with other intensified lipid-lowering treatment strategies in diabetic patients with symptomatic cardiovascular disease. Diab Vasc Dis Res 2013;10(3):277-86.

¹³ Zieve F et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in Patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDERly [ZETELD] study). Am J Cardiol 2010;105(5):656-63

¹⁴ Avellone et al. Efficacy and safety of long-term ezetimibe/simvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. Angiol 2010;29:516-24.

¹⁵ Abramson BL et al. Response by sex to statin plus ezetimibe or statin monotherapy: a pooled analysis of 22,231 hyperlipidemic patients. Lipids Health Dis 2011;10:146.

¹⁶ Morrone D et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. Atherosclerosis 2012;223(2):251-61.

¹⁷ Leiter LA et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011;13(7):615-28.

- o la recherche de différences du profil de tolérance dans divers sous-groupes¹⁹
- deux revues des données qui ont comparé l'efficacité de l'association d'une statine à un autre hypolipémiant (ézétimibe ou autre principe actif) à celle de fortes posologies de statines.^{20,21}

4.1.2 Programme EZE

Dans le cadre de l'accord avec le CEPS pour EZETROL (décembre 2004) et INEGY (novembre 2005), le programme post-inscription EZE, avait pour objectif principal d'évaluer l'impact de l'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire des patients atteints d'hypercholestérolémie dans les conditions réelles de prescription en France.

Le but de ce programme était, dans un premier temps, de fournir des données sur l'évolution d'une cohorte de patients traités par ézétimibe seul ou en association avec une statine, la cohorte EZE, puis d'utiliser dans un second temps, ces données dans un modèle de simulation à événements discrets²² (modèle EZE COR).

¹⁸ Guyton JR et al. Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2011;8(2):160-72.

¹⁹ Toth PP et al. Safety profile of statins alone or combined with ézétimibe: a pooled analysis of 27 studies including over 22 000 patients treated for 6-24 weeks. *Int J Clin Pract* 2012;66(8):800-12.

²⁰ Gudzone KA et al. Effectiveness of Combination Therapy With Statin and Another Lipid-Modifying Agent Compared With Intensified Statin Monotherapy: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2014. [Epub ahead of print].

²¹ Sharma M et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009;151(9):622-30.

²² Il s'agit d'une modélisation MOBS (Mode-Observation Bridging Study).

4.1.2.1 Etude de cohorte EZE

Méthodes

Outre le fait de fournir des données pour le modèle de simulation, les objectifs spécifiques de la cohorte EZE étaient de décrire les schémas d'utilisation de l'ézétimibe, l'évolution clinique des patients (dont la morbidité et la mortalité cardiovasculaire) et celle des facteurs de risque cardiovasculaires. La méthodologie de l'étude de cohorte EZE²³ est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude de cohorte EZE.

Etude de cohorte EZE	
Dates et lieux	France continentale Recrutement des patients entre novembre 2008 et avril 2011 par 600 à 1 000 médecins en France, et suivi pendant une durée de cinq ans, avec un suivi moyen attendu de 36 mois.
Critères d'inclusion	• patients âgés de 18 ans et plus, • traitement par ézétimibe (± statine) débuté depuis moins de 3 mois.
Recueil des données	• Recueil des données de suivi par questionnaire complété par le médecin à 12, 24, 36 et 48 mois. • Entretiens téléphoniques réalisés avec le patient à 6, 18, 30 et 42 mois.
Analyse statistique	• Analyse descriptive de : - l'exposition au médicament catégorisée en 4 groupes : EZETROL seul sans traitement hypolipémiant antérieur, EZETROL seul avec traitement hypolipémiant antérieur, EZETROL+statine, INEGY. - l'évolution des facteurs de risque et de la distribution du LDL-C, - du taux de mortalité, et de morbidité cardiovasculaire (définie par toute hospitalisation >24 h pour Infarctus du myocarde, syndrome coronaire aigu, angor instable, pontage et angioplastie coronaire, AVC). • Analyse multivariée des facteurs associés à la variation de LDL-c, à la morbidité et mortalité cardiovasculaires, selon le groupe d'exposition au traitement. • Aucune hypothèse n'a été faite entre l'exposition et la survenue des principaux événements cardiovasculaires de l'étude.
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	Cohorte EZE : Avec une incidence annuelle de 1 % par an (attendue) d'événements cardiovasculaires, 3 000 personnes suivies sur une période de 36 mois seraient nécessaires pour obtenir une estimation avec une précision relative de 20 % et un intervalle de confiance à 95 %.

Résultats

Au total, 3 655 patients ont été recrutés par 643 médecins dont 97 % de médecins généralistes et 3 % de cardiologues libéraux. Parmi ces patients, 260 ne répondaient pas aux critères d'éligibilité (7 %) et 180 ne disposaient pas de données suffisantes (5 %). Les caractéristiques de ces 180 patients ne différaient pas des 3 215 patients finalement inclus dans la population per-protocole.

La représentativité en termes de spécialités de médecins prescripteurs incluses n'est pas assurée, car le pourcentage de cardiologues prescripteurs est inférieur aux données d'utilisation connues (voir rubrique 4.3), ce d'autant que le profil des patients inclus par les cardiologues a été différent : patients en prévention secondaire (66 versus 26 %), ou avec antécédent de traitement hypolipémiant (80 versus 75 %) ou traités par l'association ézétimibe/statine (85 % versus 66 %).

De plus, s'agissant d'une étude observationnelle et les médecins ayant connaissance de l'étude, un biais de sélection ne peut être écarté, limitant encore la représentativité des résultats.

²³ Une sous-cohorte EZE BIO de 591 patients a également été constituée afin de décrire en parallèle, dans des conditions contrôlées, l'évolution sur un an des paramètres biologiques selon le traitement. Les résultats du bilan lipidique dans la sous-cohorte EZE BIO n'ont pas été différents de ceux de la cohorte principale EZE ; ainsi seuls les résultats de la cohorte EZE entière sont présentés dans cet avis.

Suivi des patients et exposition au traitement

Les patients ont été suivis en moyenne pendant 2,9 ans. Sur les 3 215 patients de la cohorte EZE, 674 (20,9%) avaient un suivi incomplet, dont le suivi moyen était de 1,9 année. Les patients avec suivi incomplet étaient similaires aux patients avec suivi complet en termes de distribution de catégories de traitement à l'instauration de l'ézétimibe ou de catégories de risque cardiovasculaire. Environ 54 % des patients inclus étaient traités par INEGY, 13 % par EZETROL + statine, et 18 et 15 % traités par EZETROL seul avec puis sans traitement hypolipémiant antérieur respectivement. Il est notable qu'aucun délai n'a été défini pour qualifier l'antériorité du traitement hypolipémiant, ne permettant pas de distinguer des patients avec une utilisation antérieure récente (et un effet rémanent possible) d'une utilisation plus ancienne (sans effet rémanent).

Le taux d'interruption de traitement était plus important les 12 premiers mois avec un taux estimé à 21 pour 100 personnes-années et 15 pour 100 personnes-années la 4^{ème} année. Pour les interruptions de traitement dont le motif était renseigné, soit 13 à 17 % des interruptions, près de la moitié était liée à un problème de tolérance. Il s'agissait d'une interruption temporaire dans la majorité des cas. Il n'est pas précisé si la reprise était encouragée ou non par le médecin lors de la consultation de suivi.

Caractéristiques des patients

A l'inclusion, les patients de la cohorte EZE étaient âgés en moyenne de 61,5 ans ($\pm 10,7$), 54,6% étaient des hommes et l'IMC moyen était de 27,8 kg/m² ($\pm 4,8$). Environ deux tiers des patients avaient une hypertension artérielle, 21% un diabète, majoritairement de type 2, et 27% un antécédent de pathologie cardiovasculaire, le plus souvent une angioplastie coronaire (11,5%).

Des différences ont été retrouvées entre les groupes de traitement notamment en termes d'antécédents cardiovasculaires (tableau 2). Les patients traités par « EZETROL + statine » présentaient plus fréquemment un antécédent cardiovasculaire, et étaient donc en prévention secondaire. Au total près de 27 % des patients étaient en prévention secondaire²⁴, et 73,1% en prévention primaire à risque faible (29,3%), modéré (32,4%) ou élevé²⁵ (11,4%).

A l'inclusion, les paramètres lipidiques étaient similaires entre les groupes avec un taux moyen de LDL-c de 1,6 g/L ($\pm 0,4$), un cholestérol total moyen de 2,5 g/L ($\pm 0,5$) et un taux de HDL-c de 0,5 ($\pm 0,2$), hormis pour le groupe « EZETROL seul sans traitement hypolipémiant antérieur » avec un taux moyen de LDL-c de 1,9 g/L ($\pm 0,3$) et de cholestérol total moyen de 2,7 g/L ($\pm 0,4$).

Tableau 2. Caractéristiques des patients de la cohorte EZE en fonction du groupe de traitement

	EZETROL seul sans traitement antérieur N=490	EZETROL seul avec traitement antérieur N=575	EZETROL + statine N=424	INEGY N=1 726	TOTAL N=3 215
Antécédents cardiovasculaires					
Au moins un ATCD CV	48 (9.8%)	117 (20.4%)	178 (42.1%)	523 (30.3%)	866 (27.0%)
Angioplastie coronaire	9 (1.8%)	46 (8.0%)	87 (20.5%)	227 (13.2%)	369 (11.5%)
Infarctus du myocarde	12 (2.4%)	24 (4.2%)	77 (18.2%)	183 (10.6%)	296 (9.2%)
Angor d'effort	5 (1.0%)	35 (6.1%)	42 (9.9%)	137 (7.9%)	219 (6.8%)
Catégorie de risque cardiovasculaire					
Prévention primaire					
Risque faible	219 (44.7%)	180 (31.3%)	95 (22.4%)	447 (25.9%)	941 (29.3%)
Risque modéré	182 (37.1%)	220 (38.3%)	106 (25.0%)	535 (31.0%)	1 043 (32.4%)
Risque élevé	41 (8.4%)	58 (10.1%)	45 (10.6%)	221 (12.8%)	365 (11.4%)
Prévention secondaire					
	48 (9.8%)	117 (20.3%)	178 (42.0%)	523 (30.3%)	866 (26.9%)

Evolution des facteurs de risque et des paramètres lipidiques

Sur cette durée de suivi, une faible augmentation de la prévalence des patients en prévention primaire à risque élevé et en prévention secondaire (de l'ordre de 4 %) a été retrouvée, en lien

²⁴ Patients en prévention secondaire : patients avec antécédents cardiovasculaires

²⁵ Patients en prévention primaire à risque cardiovasculaire faible ou intermédiaire : dyslipidémie seule ou associée à ≥ 1 autre facteur de risque cardiovasculaire / patients en prévention primaire à haut risque cardiovasculaire : diabète de type II à haut risque (avec ≥ 2 autres facteurs de risque ou atteinte rénale/microalbuminurie > 30 mg/24h).

avec une augmentation de certains facteurs de risques (diabète de type 2 passant de 17 à 24 % à 48 mois notamment).

En ce qui concerne les paramètres lipidiques, la réduction relative du LDL-c a été de -23,8 % à 12 mois et jusqu'à -27,3 % à 48 mois. Une différence était observée selon les groupes de traitement : la baisse du LDL-c était de -22,4 % sous EZETROL sans traitement hypolipémiant antérieur, -30,7 % sous bithérapie (ézétimibe/statine) et -7,1 % sous EZETROL avec traitement hypolipémiant antérieur, à 12 mois de suivi. La diminution importante de patients suivis à 36 et 48 mois limite la fiabilité des résultats à long terme (n= 860 patients à 48 mois), les patients restants pouvant être des patients avec une meilleure efficacité et/ou tolérance que les autres.

Evénements cardiovasculaires

Le taux d'hospitalisation dans la cohorte EZE pour motif cardiovasculaire a été d'environ 15,1 pour 1 000 personnes-années (IC 95% [12,7;17,7]), avec 138 hospitalisations retrouvées, le plus fréquemment pour angioplastie (47,8 %) et pour infarctus du myocarde/syndrome coronarien (23,9 %).

Pour les 2 541 patients avec suivi complet, un total de 58 décès a été rapporté. Près du tiers (30,2%) des décès étaient d'origine cardiovasculaire (incluant 8 morts subites et 7 infarctus du myocarde), soit un taux de décès de 1,98 pour 1000 personnes-années. Onze décès supplémentaires d'origine inconnue ont été identifiés chez les patients avec suivi incomplet ; ils n'ont pas été intégrés à l'analyse.

Au total, 112 événements cardiovasculaires ont été répertoriés dans la cohorte EZE, 96 hospitalisations et 16 décès d'origine cardiovasculaire pour un taux brut d'événements cardiovasculaires de 12,0 pour 1 000 personnes-années (IC 95% [9,9;14,5]). Sur ces 112 événements, 42 (37.5%) sont survenus chez des patients n'en ayant jamais eu. La survenue de ces événements a été plus élevée chez les patients en prévention secondaire que chez les patients en prévention primaire à risque faible (OR ajusté : 3,4 ; IC 95 % [2,1;5,4]).

4.1.2.2 Modèle EZE COR

L'objectif général du modèle EZE COR était de simuler l'impact attendu de l'ézétimibe (seul ou en association à une statine) sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires sur 5 ans, dans la population française, en tenant compte des résultats de toutes les études pertinentes de l'ézétimibe disponibles.

Méthodes

Plusieurs versions du modèle ont été réalisées. Dans la dernière version, les caractéristiques finales²⁶ de la cohorte EZE ont été intégrées, afin d'ajuster les données des études antérieures déjà intégrées²⁷, formant ainsi les bases pour les projections finales de l'impact de l'ézétimibe sur la santé publique.

Quatre groupes de traitement ont été générés dans ce modèle, et étaient destinés à être comparés deux à deux (les profils de patients ont été rendus similaires entre les groupes comparés) :

- absence de traitement versus ézétimibe en monothérapie,
- statine en monothérapie versus ézétimibe+statine.

La modélisation de l'effet du traitement ou de l'absence de traitement sur les paramètres lipidiques, pour les groupes non étudiés dans la cohorte EZE, était basée sur les hypothèses suivantes : l'efficacité des statines en monothérapie était comparable à l'efficacité de l'association ézétimibe/statine après 12 mois de traitement (dans les essais cliniques), et l'absence de traitement n'avait aucun effet sur les paramètres lipidiques. Il est à noter que le risque d'arrêt de traitement dû à des événements indésirables ou à d'autres motifs a été considéré comme nul.

²⁶ Les paramètres inclus étaient les caractéristiques des patients, dont les facteurs de risque, les données d'utilisation et d'effet du traitement, et les équations de risque d'événements cardiovasculaires.

²⁷ Données intégrées dans le modèle : essais du développement clinique d'EZE, données de mortalité INSEE 2011, équation de risque de Framingham ajustée, données de l'étude PRIME (Ducimetière et al.), de l'étude REACH (Sabouret et al.), du registre MONICA, et du registre des maladies cardio-vasculaires de Dijon.

Les données sur le nombre d'événements cardiovasculaires et la mortalité ont ainsi été générées²⁸ à partir des données des essais cliniques et de la cohorte EZE, ainsi que des données provenant de la littérature.

Les estimations de l'utilisation d'EZETROL en France en 2012, fournies par le laboratoire, ont été utilisées pour calculer l'impact en termes de santé publique de l'ézétimibe sur 5 ans :

- en monothérapie : 177 390 patients dont 54,1 % avec traitement hypolipémiant antérieur,
- en association avec une statine : 434 637 patients.

De nombreuses analyses de sensibilité ont été réalisées, en faisant varier les valeurs de chaque variable intégrée dans le modèle.

Résultats

Selon la modélisation finale, le nombre d'événements cardiovasculaires évités pour 1000 personnes traitées est présenté dans le tableau 3.

Le nombre d'événements évités a été plus important en prévention primaire à risque élevé : de 21 à 24 sous EZETROL en monothérapie et 15 sous l'association ézétimibe/statine par rapport à l'absence de traitement et aux statines en monothérapie respectivement. Il était supérieur à 10 pour les patients en prévention secondaire, et inférieur à 10 pour les patients en prévention primaire à risque faible ou modéré.

Ainsi, en considérant les données d'utilisation d'EZETROL de 2012, le nombre d'événements cardiovasculaires évités en France serait de 6519 (dont 614 fatals), et il faudrait traiter 110 patients pour éviter un événement cardiovasculaire (et 964 pour éviter un événement cardiovasculaire fatal).

Une analyse a été réalisée en considérant que dans le groupe EZETROL en monothérapie avec traitement hypolipémiant antérieur, le traitement antérieur n'avait pas d'effet rémanent²⁹. Les résultats montrent un nombre d'événements évités dans ce groupe de l'ordre de 1 à 2 selon les catégories de risque cardiovasculaire. Dans cette analyse, le nombre d'événements évités extrapolés à la France était moindre (5904 dont 539 fatals), soit un impact moins important, et le nombre de patients à traiter plus important : 143 pour éviter un événement cardiovasculaire et 1345 pour éviter un événement fatal.

Selon les analyses de sensibilité, le nombre d'événements cardiovasculaires potentiellement évités serait compris entre 3628 et 7537, dont un nombre d'événements fatals entre 416 et 1056.

Tableau 3. Taux d'événements cardiovasculaires sur 5 ans (pour 1000 patients)

	Différence EZETROL seul (avec traitement hypolipémiant antérieur) et pas de traitement	Différence EZETROL seul (sans traitement hypolipémiant antérieur) et pas de traitement	Différence association EZETROL/statine et statine
Catégorie de risque cardiovasculaire			
Prévention primaire			
Risque faible - modéré	-5	-5	-8
Risque élevé	-21	-24	-15
Prévention secondaire	-11	-13	-16
Total	-8	-8	-12

²⁸ Les données fournies pour chaque variable correspondent à la moyenne et l'écart-type des valeurs trouvées après avoir exécuté 100 fois le modèle de simulation

²⁹ Pour rappel, aucun délai n'a été défini pour qualifier l'antériorité du traitement hypolipémiant, ce qui ne permettait pas de distinguer des patients avec une utilisation antérieure récente et un effet rémanent possible d'une utilisation plus ancienne sans effet rémanent.

Remarque :

Une incertitude sur la validité des paramètres inclus dans le modèle et leur comparaison ne peut être exclue. Ainsi, les données générées pour les populations non traitées par ézétimibe provenant d'essais cliniques et de modélisations de la morbi-mortalité cardiovasculaire, il n'est pas possible d'interpréter ces résultats en termes de valeur ajoutée de l'ézétimibe par rapport aux traitements hypolipémiants utilisés en France.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} octobre 2009 au 30 novembre 2013). L'exposition des patients au traitement est estimée à 13 147 715 patients-années. Au cours de cette période, 14 129 événements indésirables ont été identifiés dont 27% étaient graves.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été effectuées ; elles concernent notamment les rubriques : posologie, mises en garde et effets indésirables (avec notamment l'ajout d'informations relatives à la population pédiatrique et les insuffisants rénaux chroniques) (cf. RCP).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

► Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), les spécialités EZETROL ont fait l'objet de 1 030 521 prescriptions. Environ 87 % ont été réalisées par un médecin généraliste, et 11 % par un cardiologue libéral. Elles sont majoritairement prescrites dans les hypercholestérolémies essentielles (28 % des prescriptions).

► De plus, le laboratoire a fourni les données actualisées de deux études précédemment évaluées par la Commission, réalisées à partir de l'observatoire CSD (Cegedim Strategic Data) qui est constitué d'au moins 1 200 médecins généralistes³⁰. L'objectif principal était de décrire les conditions d'utilisation d'EZETROL et d'INEGY (association fixe d'ézétimibe et simvastatine) en médecine générale dans l'indication hypercholestérolémie primaire, sur une période d'environ 12 mois, renouvelée tous les ans de 2006 à 2013.

L'analyse de la première étude basée sur les données issues des informations collectées en routine dans la base de données LPD, a montré que l'ézétimibe associé à une statine a été prescrit majoritairement en 2^{ème} intention entre 2006 et 2011 ; ce taux a diminué par la suite (de 64 % en 2006 à 48 % en 2013). A l'inverse, les taux d'ézétimibe associé à une statine en 1^{ère} intention ainsi que celui d'ézétimibe en monothérapie ont progressé pour atteindre respectivement 10% et 41%.

Les caractéristiques des patients variaient peu sur cette période avec un pourcentage d'hommes entre 2006 et 2013 de 61% à 54%, un nombre de facteurs de risque constant et un âge moyen de 63 ans (± 11).

En parallèle, une étude *ad-hoc* auprès des médecins généralistes de l'observatoire CSD a été mise en place afin de collecter les données de patients nouvellement traités (absence de prescription dans les 2 ans précédents ou moins en cas d'historique suffisant). Le nombre de médecins participants et actifs n'a cessé de décroître chaque année jusqu'à atteindre 7,1 % du panel CSD en 2013 et le nombre de patients inclus était de 215 en 2013 sur 2458 patients ayant débuté une monothérapie par ézétimibe. L'interrogation sur la représentativité de ces résultats demeure fortement, ce d'autant qu'en raison d'une baisse du recrutement, les patients considérés pour l'analyse de chaque période de 12 mois correspondaient aux patients de cette période et à une partie de ceux de la période précédente, déjà traités.

³⁰ Avis de la commission de la Transparence du 27 mai 2009 pour la réévaluation du SMR d'EZETROL.

Dans cette étude, concernant les motifs d'instauration de traitement sous EZETROL seul, l'indication d'intolérance aux statines a représenté la majorité des prescriptions (de 89,1% en 2006 à 82,4% en 2013). La prescription en cas de contre-indication aux statines était estimée à 6,5% en 2008 à moins de 1% en 2012. Le taux de prescriptions d'ézétimibe conformes au libellé de l'AMM (critère principal) était de 94,5% en 2006 et 88,8% (IC_{95%} = [86,6-91]) en 2013. Il était de 84,9 % pour la prescription en monothérapie en 2013, et de l'ordre de 96 % pour la prescription d'ézétimibe/statine. Environ 80% des patients mis sous EZETROL en monothérapie étaient en prévention primaire versus 20% en prévention secondaire. Pour la première prescription d'EZETROL + statine ou INEGY, le taux de patients en prévention primaire était d'environ 65%. Dans 70% des cas, les patients sous EZETROL en monothérapie avaient un risque CV faible³¹ ou intermédiaire³². Chez les patients initiés par EZETROL + statine ou INEGY, les risques intermédiaires et faibles comptaient pour 55 % des prescriptions.

Il est à noter que pour toute ou partie de l'étude, le nombre moyen de patients traités par hypolipémiants dont l'ézétimibe était significativement plus élevé chez les médecins de l'étude *ad hoc* que chez ceux du panel CSD.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les hypercholestérolémies et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.^{33,34,35,36,37,38}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 27 mai 2009, la place d'EZETROL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

³¹ Risque faible : pas de facteur de risque autre que la dyslipidémie

³² Risque intermédiaire : au moins un autre facteur de risque CV associé à la dyslipidémie

³³ Benlian Pascale. Orphanet juillet 2008. www.orpha.net

³⁴ ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011; 32: 1769–1818.

³⁵ Farnier M et al. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse médicale 2013;42: 930-950.

³⁶ Nordestgaard BG et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 15 Août 2013.

³⁷ Cuchel M et al for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014 ;35:2146-57

³⁸ HAS. Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines juillet 2010

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 27 mai 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables d'EZETROL est moyen.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des statines. L'ézétimibe peut néanmoins être utilisé :
 - en association aux statines comme chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, et chez les patients ayant une HFHo.
 - en monothérapie chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EZETROL reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

Les conditionnements en boîte de 30 sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Les conditionnements en boîte de 28 ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.