

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 avril 2017

Date d'examen par la Commission : 7 décembre 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 janvier 2017
a fait l'objet d'une audition le 5 avril 2017.*

ézétimibe**EZETROL 10 mg, comprimé sous plaquettes thermoformées**

B/28 (CIP : 34009 362 270 7 1)

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

EZETROL 10 mg, comprimé sous plaquettes thermoformées unidose

B/50 (CIP : 34009 568 109 7 0)

EZETROL 10 mg, comprimé sous plaquettes pelables unidoses

B/50 (CIP : 34009 564 348 7 9)

EZETROL 10 mg, comprimé sous plaquettes

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

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	C10AX09 (autre agent hypolipémiant)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) – Boîtes de 28,30 et 90 seulement Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <u>Prévention des événements cardiovasculaires</u> EZETROL est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine ou avec l'initiation concomitante d'une statine. »

SMR	<u>Dans cette extension d'indication :</u> Le service médical rendu par EZETROL est <u>important</u> chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA) en complément d'un traitement en cours par simvastatine. Le service médical rendu par EZETROL est <u>insuffisant</u> pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale chez les patients non prétraités par simvastatine.
ASMR	Prenant en compte : - la qualité de la démonstration reposant sur une étude comparative versus simvastatine 40 mg, - le critère de jugement principal choisi, combiné associant des événements de poids très différents : décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation coronaire au moins 30 jours après la randomisation, AVC non fatal, - le fait que l'on observe un effet plus marqué chez des patients avec antécédents de SCA (prévention secondaire) et prétraités par statine (sous-groupe défini a priori, correspondant à 1/3 des patients inclus dans l'étude), - la faible quantité d'effet observée en termes de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné de morbi-mortalité) dans la population de l'étude et le sous-groupe de patients prétraités par simvastatine, - l'absence de bénéfice démontré sur la mortalité totale (critère de jugement tertiaire), - le besoin théoriquement couvert par l'utilisation des 5 statines (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes, la Commission considère qu'EZETROL (ézétimibe) n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA) en complément d'un traitement en cours par simvastatine.
ISP	EZETROL est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique uniquement chez les patients avec antécédents de SCA et déjà traités par simvastatine.
Place dans la stratégie thérapeutique	Deuxième intention chez les patients avec antécédents de SCA (prévention secondaire) et déjà traités par simvastatine.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 11 juin 2003 Date du rectificatif relatif à l'extension d'indication : 10 mai 2016. L'AMM est associée à un PGR.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament soumis à l'accord préalable du service contrôle médical (Journal officiel du 23/09/2014).	
Classification ATC	2015 C C10 C10A C10AX C10AX09	Système cardiovasculaire Hypolipémiants Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants Autres hypolipémiants ézétimibe

02 CONTEXTE

Une nouvelle indication d'EZETROL (ézétimibe) « en Prévention des événements cardiovasculaires : EZETROL est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine ou avec l'initiation concomitante d'une statine. » a été validée par l'AMM en date du 10 mai 2016.

Cette nouvelle indication repose notamment sur les résultats de l'étude IMPROVE-IT¹.

Pour rappel, deux demandes ont été examinées récemment par la Commission de la transparence à la demande du laboratoire pour les spécialités EZETROL :

- La première concernait un renouvellement d'inscription, pour lequel un avis a été rendu en date du 25 novembre 2015.
- La seconde concernait une modification de la rubrique posologie du RCP sans demande particulière associée concernant la population pédiatrique, pour laquelle un avis a été rendu 20 avril 2016.

Les laboratoires MSD sollicitent le remboursement d'EZETROL dans l'extension d'indication précitée uniquement dans la population de patients prétraités par statines. Le laboratoire précise que cette demande repose sur la place d'EZETROL dans la stratégie thérapeutique, définie d'une part dans ses indications initiales, et d'autre part, dans les recommandations françaises et internationales chez les patients ayant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronaire aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par une statine.

¹ Cannon CP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;372:2387-97.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Nouvelle indication concernée par la demande d'inscription :

Prévention des événements cardiovasculaires

EZETROL est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir la rubrique 5.1) chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine ou avec l'initiation concomitante d'une statine.

Autres indications d'EZETROL :

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.

04 POSOLOGIE

« **Utilisation chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA :**

Pour obtenir une réduction supplémentaire des événements cardiovasculaires chez des patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA, EZETROL 10 mg peut être administré avec une statine ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire. »

Pour les autres indications et patients, se reporter au RCP.

05 BESOIN MEDICAL^{2,3,4,5}

Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie et les dyslipidémies peuvent entraîner des complications cérébro ou cardiovasculaires et conduire au décès des patients. Les maladies cardiovasculaires demeurent une des principales causes de morbidité et de mortalité, malgré l'amélioration de leur prise en charge.

La prévention des événements cardiovasculaires chez ces patients repose sur une prise en charge globale basée sur des mesures hygiéno-diététiques et une approche médicamenteuse.

Chez la majorité des patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (la diminution de la consommation de graisses, l'exercice physique et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme) n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des 5 statines (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes.

Chez les patients non contrôlés malgré une prise régulière à une posologie appropriée de statines, des associations d'hypocholestérolémiants peuvent être proposées en prévention primaire : statine + colestyramine ou statines + fibrates.

En prévention secondaire, le traitement repose sur l'utilisation des statines.

Le besoin thérapeutique est donc partiellement couvert en prévention secondaire.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre spécialité indiquée dans la prévention secondaire du risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine.

Néanmoins, pour rappel, en prévention secondaire des événements cardiovasculaires le traitement de première intention repose sur l'utilisation des statines.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Il n'existe pas d'autre spécialité indiquée dans la prévention secondaire du risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine.

² ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal (2016).

³ HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines juillet 2010

⁴ 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal (2016) 37 :2315-81

⁵ Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016 ;37(3):267-315.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	OUI/NON Si non pourquoi	PRISE EN CHARGE
		Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
UK	Oui	NICE recommendation conditions: Ezetimibe monotherapy as an option for the treatment of adults with primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolemia who are intolerant to statin therapy. Ezetimibe co-administered with initial statin therapy for the treatment of adults with primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolemia, when TC or LDL-c is not appropriately controlled after appropriate dose titration of initial statin or because dose titration is not tolerated AND consideration has been given to changing initial statin to an alternative statin
Espagne	Oui	Population de l'AMM
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Italie	Oui	Reimbursement is limited to specific patients according the following indications and criteria: 1) After diet failure, as second line treatment in addition of statins, to patients with hypercholesterolemia and polygenic hypercholesterolemia, classified as high risk ($5\% < \text{score} < 10\%$, LDL target < 100) or classified very high risk ($\text{score} \geq 10\%$, LDL target < 70). 2) Second line treatment, in addition of statins, to patients with familial dyslipidemia; monotherapy of Ezetrol is reimbursed when statins are not tolerated. 3) First line treatment, in addition to Simvastatin, to patients with hyperlipidemia and affected with moderately or severely reduced kidney function ($\text{LDL-C} \geq 130 \text{ mg/dL}$). Hyperlipidemia as consequence of use of selected medicines; monotherapy of Ezetrol is reimbursed when statins are not tolerated.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire repose principalement sur les résultats de l'étude IMPROVE-IT¹ dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt d'associer l'ézétimibe 10 mg à la simvastatine 40 mg par rapport à la simvastatine seul sur la réduction des événements cardiovasculaires chez des patients coronariens avec antécédents de SCA (prévention secondaire) avec un taux de LDL-c $\leq 1,25 \text{ g/l}$.

Le laboratoire a également rappelé les résultats des autres études de morbi-mortalité (essai SHARP et programme EZE) ; ces données ayant déjà été analysées et prises en compte dans l'avis de la Commission en date du 25 novembre 2015 (renouvellement d'inscription), ne seront pas reprises dans cet avis.

08.1 Efficacité

Etude IMPROVE-IT¹

Méthode : étude comparative EZETROL 10 mg/j en association à la simvastatine 40 mg/j *versus* simvastatine 40 mg/j seule (1 :1), randomisée en double-aveugle, réalisée chez 18 144 patients coronariens avec un taux de LDL-c $\leq 1,25 \text{ g/l}$. L'étude devait se poursuivre jusqu'à ce que 5 250 patients présentent un événement avec un suivi minimum des patients de 2,5 ans.

Critères d'inclusion :

Critères relatifs à l'événement : Patients adultes avec antécédents d'hospitalisation pour IDM avec sus-décalage ST (STEMI) ou sans sus-décalage ST (NSTEMI) ou pour angor instable datant de moins de 10 jours et stabilisés depuis au moins 24 heures.

Les patients STEMI devaient avoir tous les critères ci-dessous :

- une douleur ischémique pendant au moins 30 minutes ayant entraîné l'hospitalisation ;
- une anomalie à l'électrocardiogramme (ECG) dans au moins 2 dérivations contiguës (sus-décalage du segment ST d'au moins 0,1 mV, ou apparition d'un bloc de branche gauche, ou nouvelles ondes Q) ;
- une élévation des biomarqueurs témoins de la nécrose myocardique (sous-fraction MB des CPK (CPKMB) ou troponine I ou troponine T),
- un IDM antérieur ou un âge ≥ 50 ans.

Les patients NSTEMI ou angor instable devaient avoir :

- une douleur ischémique au repos pendant au moins 10 minutes ayant entraîné l'hospitalisation,
- un âge ≥ 50 ans,
- et au moins un des facteurs de risque suivants :
 - anomalie de l'ECG : nouveau sous-décalage du segment ST d'au moins 0,1 mV dans au moins 2 dérivations contiguës ou sus-décalage transitoire (< 30 minutes) du segment ST d'au moins 0,1 mV dans au moins 2 dérivations contiguës,
 - augmentation au-delà de la limite supérieure de la normale (LSN) d'au moins l'un des marqueurs cardiaques suivants : troponine I, troponine T et/ou CPKMB,
 - diabète de type 2,
 - antécédent d'IDM,
 - antécédent d'artériopathie périphérique,
 - antécédent de maladie cérébrovasculaire,
 - antécédent de pontage aortocoronaire ≥ 3 ans,
 - maladie pluritronculaire documentée par cathétérisme (y compris le cathétérisme de l'événement index) avec sténose de plus de 50% sur 2 ou 3 vaisseaux.

Si une angioplastie était prévue dans la prise en charge de l'événement, elle devait être faite avant la randomisation et dans les 10 jours suivant l'hospitalisation liée à cet événement. Les procédures d'angioplastie complémentaires étaient permises. Toutefois, les procédures prévues et connues à l'inclusion devaient être réalisées dans les 30 premiers jours après la randomisation.

Paramètres lipidiques :

- Taux de LDL-c :
 - compris entre 0,50 g/L et 1,00 g/L chez les patients sous traitement stable par statines (> 4 semaines) à une posologie ≤ 40 mg de simvastatine ou équivalent,
 - compris entre 0,50 g/L et 1,25 g/L chez les patients non traités.
- Taux de cholestérol total (si ce dosage était le seul disponible) :
 - $\leq 1,50$ g/L chez les patients traités
 - $\leq 1,90$ g/L chez les patients non traités.
- Taux de triglycérides $\leq 3,50$ g/L.

Traitements : population FAS

- EZETROL + simvastatine, n= 9 067,
- Simvastatine, n=9 077.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire initialement estimé à 10 000 patients coronariens à haut risque cardiovasculaire était fondé sur l'hypothèse d'une différence moyenne de LDL-c entre le groupe ézetimibe + simvastatine et le groupe simvastatine seule de 0,15 g/L ; cette différence entraînerait une réduction relative du risque de survenue des événements du critère principal de

jugement de 10%. Selon cette hypothèse, 2 955 événements permettaient de montrer une différence avec une puissance de 90%.

Suite à la publication de la méta-analyse du Cholesterol Treatment Trialists (CTT)⁶ et celle de 4 essais ayant évalué l'efficacité d'une forte dose versus une dose standard de statine⁷ ce nombre de patients a été recalculé selon l'hypothèse qu'une réduction de 0,016 g/L du LDL-c entraînerait 1% de réduction relative des événements. Ainsi une différence attendue du LDL-c de 0,15 g/L par ézétimibe devrait se traduire par une réduction relative du risque d'événements de 9,375%. Selon cette hypothèse, 5 250 événements permettaient de conserver une puissance de 90%.

Au total, 18 144 patients ont été randomisés (17 700 patients en ITT), 13 728 ont terminé l'étude (75,7%) avec une durée médiane de suivi de 71,4 mois (moyenne 64,7 mois) correspondant à un suivi de 97 822 patients-années et 1 932 décès ont été observés.

Critère de jugement principal : survenue du premier événement du critère combiné associant : décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation coronaire au moins 30 jours après la randomisation, AVC non fatal.

Les événements du critère principal ont été analysés en tant que critères tertiaires.

Des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole dont les patients traités (1/3 des patients) ou non par statines (2/3) avant la randomisation.

Critères secondaires :

- Décès toutes causes, événements coronaires majeurs ou AVC non fatal,
- Décès d'origine coronaire, IDM non fatal, ou revascularisation coronaire en urgence au moins 30 jours après la randomisation,
- Décès cardiovasculaires, IDM non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation (coronaire ou non) au moins 30 jours après la randomisation et AVC non fatal.

Résultats :

L'analyse a été effectuée en ITT sur 17 700 des 18 144 patients randomisés.

	Ezétimibe + simvastatine n= 9 067	Simvastatine n= 9 077	Hazard ratio [IC95%] p
Critère principal de jugement combiné :			
Nombre d'événements (%)	2 572 (28,37%)	2 742 (30,21%)	0,936 [0,887 ; 0,998] p=0,016
Sous-groupes définis a priori :			
<u>Traités par statines :</u>			
Nombre de patients	Np=3 135	Np=3 111	0,910
Nombre d'événements	Né=1 082 (34,51%)	Né=1 166 (37,48%)	[0,838 ; 0,988]
<u>Non traités par statines :</u>			
Nombre de patients	Np= 5 925	Np= 5 953	0,952
Nombre d'événements	Né=1 489 (25,13%)	Né=1 573 (26,42%)	[0,887 ; 1 022] NS

⁶ Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-78.

⁷ Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):438-45.

Dans cette étude, après un suivi médian de 71,4 mois (moyen de 64,7 mois) une réduction significative du premier événement du critère combiné (critère de jugement principal) associant décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation coronaire au moins 30 jours après la randomisation, AVC non fatal, a été observée dans le groupe ézétimibe 10mg/j + simvastatine 40 mg/j par rapport à simvastatine 40 mg/j seule avec : 2 572 événements (28,37%) dans le groupe ézétimibe + simvastatine *versus* 2 742 événements (30,21%) dans le groupe simvastatine : HR=0,936 [0,887 ; 0,998], p=0,016, correspondant à une différence relative de 6,4% et à une différence absolue de 1,84%. Aucune interaction n'a été mise en évidence entre les sous-groupes de patients traités ou non par statine définis *a priori* (p=0,414), néanmoins on observe une réduction plus marquée chez les patients déjà traités par statines (HR=0,910 [0,838 ; 0,988], différence absolue de 2,97%) par rapport aux patients non traités par statines (HR=0,952 [0,887 ; 1,022], différence absolue de 1,29%).

Aucune différence significative n'a été observée sur la plupart des éléments du critère principal (décès cardiovasculaire, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation au moins 30 jours après la randomisation). Une réduction significative a cependant été observée sur les IDM non fatal (945 *versus* 1 083 événements, HR=0,871 [0,798 ; 0,950]) et les AVC non fatal (245 *versus* 305 événements, HR=0,802 [0,678 ; 0,949]).

Une réduction significative a également été observée sur les critères secondaires définis :

- Décès toutes causes, événements coronaires majeurs ou AVC non fatal, HR=0,948 [0,903 ; 0,996], correspondant à une différence absolue de 1,69%.
- Décès d'origine coronaire, IDM non fatal, ou revascularisation coronaire en urgence au moins 30 jours après la randomisation, HR=0,912 [0,847 ; 0,983], correspondant à une différence absolue de 1,37%.
- Décès cardiovasculaires, IDM non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation (coronaire ou non) au moins 30 jours après la randomisation et AVC non fatal, HR=0,945 [0,897 ; 0,996], correspondant à une différence absolue de 1,66%.

Il n'a pas été observé de différence sur la mortalité totale (critère de jugement tertiaire), avec 1 215 (13,40%) décès dans le groupe ézétimibe + simvastatine et 1 231 (13,56%) dans le groupe simvastatine (HR=0,989 [0,914 ; 1,070]).

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude IMPROVE-IT, au total 4 818 / 18 144 patients (26,55%) ont présenté des effets indésirables (26,81% dans le groupe ézétimibe + simvastatine et 26,30% dans le groupe simvastatine). Les effets indésirables les plus fréquents (> 5%) ont été :

- Troubles gastro-intestinaux : 6,11% *versus* 6,33%,
- Myalgies : 6,76% *versus* 6,04%.

Des effets indésirables graves ont été observés chez 7 289 patients, 3 640 (40,15%) dans le groupe ézétimibe + simvastatine et 3 649 (40,20%) dans le groupe simvastatine.

8.2.2 Données issues des PSUR

L'analyse des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance couvrant la période du 17 octobre 2012 au 16 avril 2015 soutient la conclusion que le rapport bénéfice/risque d'EZETROL continue à être positif, pour une exposition à EZETROL 10 mg de 36 239 181 patients/année depuis le début de sa commercialisation.

8.2.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (1%) sont : douleurs abdominales ; diarrhée ; flatulence, augmentation des ALAT et/ou ASAT, maux de tête.

8.2.4 Données issues du RCP

	PGR précédent (version 2.1 approuvée le 12 mai 2013 dans le cadre du renouvellement DE/H/0396-0399/001/R/002)	PGR en vigueur (version 3.2 approuvée le 30 Juin 2016)
Risques importants identifiés	- Rhabdomyolyse/myopathie - Anomalies de la fonction hépatique - Hypersensibilité - Interaction avec la ciclosporine - Interaction avec la warfarine, un autre anticoagulant coumarinique ou la fluindione	- Rhabdomyolyse/myopathie - Anomalies de la fonction hépatique - Hypersensibilité - Interaction avec la ciclosporine - Interaction avec la warfarine, un autre anticoagulant coumarinique ou la fluindione
Risques importants potentiels	- Cholécystite/lithiase biliaire - Pancréatite - Cancer	- Cholécystite/lithiase biliaire - Pancréatite
Informations manquantes	- Exposition durant la grossesse et l'allaitement - Expérience dans le cadre d'essais cliniques limitée chez l'enfant de 10 à 17 ans au-delà de 1 an de traitement et chez l'enfant de 6 à 10 ans au-delà de 12 semaines de traitement, aucune expérience dans le cadre d'essais cliniques chez l'enfant de moins de 6 ans	- Exposition durant la grossesse et l'allaitement - Expérience dans le cadre d'essais cliniques limitée chez l'enfant de 10 à 17 ans au-delà de 1 an de traitement et chez l'enfant de 6 à 10 ans au-delà de 12 semaines de traitement, aucune expérience dans le cadre d'essais cliniques chez l'enfant de moins de 6 ans

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription dans une nouvelle indication repose principalement sur les résultats de l'étude IMPROVE-IT réalisée chez 18 144 patients coronariens avec antécédents de SCA (prévention secondaire) avec un taux de LDL-c $\leq 1,25$ g/l.

Principales données d'efficacité

L'objectif de l'étude IMPROVE IT était d'évaluer l'intérêt d'associer l'ézétimibe 10 mg à la simvastatine 40 mg par rapport à la simvastatine seule sur la survenue d'un premier événement cardiovasculaire (critère combiné associant décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation coronaire au moins 30 jours après la randomisation, AVC non fatal) chez les patients coronariens (prévention secondaire) avec un taux de LDL-c $\leq 1,25$ g/l.

Dans cette étude, après un suivi médian de 71,4 mois (moyen de 64,7 mois) une réduction significative du premier événement du critère combiné (critère principal) associant décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation coronaire au moins 30 jours après la randomisation, AVC non fatal, a été observée dans le groupe ézétimibe 10mg/j + simvastatine 40 mg/j par rapport à simvastatine 40 mg/j : 2 572 événements (28,37%) dans le groupe ézétimibe + simvastatine *versus* 2 742 événements (30,21%) dans le groupe simvastatine : HR=0,936 [0,887 ; 0,998], p=0,016, correspondant à une différence relative de 6,4% et à une différence absolue de 1,84%. Aucune interaction n'a été mise en évidence entre les sous-groupes définis *a priori* de patients traités ou non par statine (p=0,414), néanmoins on observe une réduction plus marquée chez les patients

déjà traités par statines (HR=0,910 [0,838 ; 0,988], différence absolue de 2,97%) par rapport aux patients non traités par statines (HR=0,952 [0,887 ; 1,022], différence absolue de 1,29%).

Il n'a pas été observé de différence sur la majorité des éléments du critère principal (décès cardiovasculaire, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation au moins 30 jours après la randomisation). Une réduction significative a cependant été observée sur les IDM non fatal (945 *versus* 1 083 événements, HR=0,871 [0,798 ; 0,950]) et les AVC non fatal (245 *versus* 305 événements, HR=0,802 [0,678 ; 0,949]).

Il n'a pas été observé de différence sur la mortalité totale (critère de jugement tertiaire), avec 1 215 (13,40%) décès dans le groupe ézétimibe + simvastatine et 1 231 (13,56%) dans le groupe simvastatine (HR=0,989 [0,914 ; 1,070]).

Principales données de tolérance

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (1%) sont : douleurs abdominales ; diarrhée ; flatulence, augmentation des ALAT et/ou ASAT et maux de tête.

Des risques importants ont été identifiés et continuent à être suivis dans le PGR ; ils concernent notamment les rhabdomyolyses/myopathies et les anomalies de la fonction hépatique

Discussion :

Dans l'étude IMPROVE-IT, l'intérêt de l'ajout d'ézétimibe 10 mg à la simvastatine 40 mg a été démontré *versus* simvastatine 40 mg seule sur la réduction de la survenue d'un premier événement cardiovasculaire (critère de jugement combiné). La différence absolue observée a été cependant faible (1,84%) mais plus marquée dans le sous-groupe défini *a priori* des patients traités par statines (2,97%). Un impact de l'ézétimibe sur la morbi-mortalité dans cette population, qui ne représentait qu'un tiers des patients inclus, est donc attendu.

Il n'a pas été observé de différence en ce qui concerne la mortalité totale (critère de jugement tertiaire).

Enfin, l'intérêt de l'ézétimibe sur la réduction des hospitalisations pour événements cardiovasculaires n'ayant pas été démontrée ; son impact sur l'organisation des soins reste à déterminer.

08.4 Programme d'études

Le laboratoire n'a fait état d'aucune étude en cours ou à venir.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{2,3,4,5}

La prévention du risque d'événement cardiovasculaire chez ces patients repose sur une prise en charge globale basée sur des mesures hygiéno-diététiques et une approche médicamenteuse.

Chez la majorité des patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (la diminution de la consommation de graisses, l'exercice physique et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme) n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des 5 statines (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes.

Chez les patients non contrôlés malgré une prise régulière à une posologie appropriée de statines, des associations d'hypocholestérolémiants peuvent être proposées : statine + ézétimibe ou statine + colestyramine.

Place d'EZETROL dans la stratégie thérapeutique :

Dans l'étude IMPROVE-IT, l'intérêt de l'ajout d'ézétimibe 10 mg à la simvastatine 40 mg a été démontré *versus* simvastatine 40 mg seule sur la réduction de la survenue d'un premier événement cardiovasculaire (critère combiné) dans le sous-groupe défini *a priori* des patients traités par statines.

Compte-tenu de ces résultats, EZETROL pourra être proposé pour la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (prévention secondaire), en complément d'un traitement en cours par simvastatine.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les affections cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies et les dyslipidémies mixtes peuvent engager le pronostic vital.

► Chez la majorité des patients dyslipidémiques, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des statines actuellement disponibles (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine et simvastatine) qui ont démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité, en prévention primaire et/ou secondaire.

Dans l'étude IMPROVE-IT, l'intérêt de l'ajout d'ézétimibe 10 mg à la simvastatine 40 mg a été démontré par rapport à la simvastatine 40 mg en monothérapie dans la population de l'étude. Aucune interaction n'a été mise en évidence entre les sous-groupes de patients traités ou non par statine définis *a priori*, néanmoins cet intérêt a été plus marqué chez les patients déjà traités par statines.

► Compte tenu :

- de l'efficacité démontrée de l'ajout de l'ézétimibe 10 mg à la simvastatine 40 mg en termes de morbi-mortalité (critère combiné associant décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation coronaire au moins 30 jours après la randomisation, AVC non fatal),
- le fait que l'on observe un effet plus marqué dans le sous-groupe de patients déjà traités par statine (sous-groupe défini *a priori*, correspondant à 1/3 des patients inclus dans l'étude),
- de la faible quantité d'effet observée (gain absolu de 2,97% dans ce sous-groupe de patients),
- de l'absence de bénéfice démontré sur la mortalité totale (critère de jugement tertiaire),
- de l'absence de donnée permettant de démontrer l'efficacité de l'ajout d'ézétimibe à d'autres statines,

le rapport efficacité / effets indésirables d'EZETROL dans cette extension d'indication est donc important uniquement chez les patients avec antécédents de SCA en complément d'un traitement en cours par simvastatine.

Chez les autres patients, ce bénéfice n'est pas établi.

► Les spécialités EZETROL (ézétimibe) entrent dans le cadre d'un traitement préventif de la survenue d'événements cardiovasculaires.

► Les spécialités EZETROL (ézétimibe) sont des médicaments de deuxième intention qui doivent être réservées aux patients déjà traités par simvastatine.

► Ces spécialités sont des médicaments qui peuvent être proposés aux patients coronariens pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires, en complément d'un traitement en cours par simvastatine.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa prévalence,
- du fait que le besoin est théoriquement couvert,
- l'impact sur la morbi-mortalité démontré uniquement chez les patients déjà traités par statines,

- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, notamment en termes d'hospitalisation,
- EZETROL est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique uniquement chez les patients avec antécédents de SCA et déjà traités par simvastatine.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EZETROL est important chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA) en complément d'un traitement en cours par simvastatine. Chez les patients non prétraités par simvastatine, la Commission considère que le service médical rendu par EZETROL est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités « chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA) en complément d'un traitement en cours par simvastatine » et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients non prétraités par simvastatine.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la qualité de la démonstration reposant sur une étude comparative versus simvastatine 40 mg,
- le critère de jugement principal choisi, combiné, associant des événements de poids très différents : décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, revascularisation coronaire au moins 30 jours après la randomisation, AVC non fatal,
- le fait que l'on observe un effet plus marqué chez des patients avec antécédents de SCA (prévention secondaire) et prétraités par statine (sous-groupe défini *a priori*, correspondant à 1/3 des patients inclus dans l'étude),
- la faible quantité d'effet observée en termes de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné de morbi-mortalité) dans la population de l'étude et le sous-groupe de patients prétraités par simvastatine,
- l'absence de bénéfice démontré sur la mortalité totale (critère de jugement tertiaire),
- le besoin théoriquement couvert par l'utilisation des 5 statines (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes.

la Commission considère qu'EZETROL (ézétimibe) n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA) en complément d'un traitement en cours par simvastatine.

010.3 Population cible

Compte tenu des résultats de l'étude IMPROVE IT, la population la plus susceptible de bénéficier d'un traitement par EZETROL correspond aux patients ayant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (prévention secondaire), en complément d'un traitement en cours par simvastatine (2^{ème} intention).

Le nombre de patients traités par statine en prévention secondaire a été estimé à l'aide d'une étude observationnelle rétrospective, réalisée par le laboratoire, à partir des données de l'EGB. Cette étude a identifié 942 patients hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu (SCA) en 2013 en France et a montré qu'environ 76 % d'entre eux étaient traités par statine seule dans les trois premiers mois suivant l'hospitalisation. Après extrapolation à la France entière, on estime que 103 475 patients ont eu un SCA sur une période d'un an, et que près de 79 000 d'entre eux ont été traités par statine seule en prévention secondaire⁸.

Les données de remboursement de l'Assurance Maladie disponibles en 2016 montrent que la simvastatine correspondait à environ 20 % des remboursements de statines⁹. Par ailleurs, une étude réalisée à partir des données de l'EGB estimait que la simvastatine correspondait à 16 % des remboursements de statines en prévention secondaire entre 2006 et 2008¹⁰.

En considérant ces données, on estime le nombre de patients ayant une maladie coronaire et traités par simvastatine en prévention secondaire à environ 16 000.

Il est à noter que le pourcentage de patients non observants au traitement par statine serait de 20 %, réduisant la population cible d'EZETROL à 13 000 patients¹¹.

Ainsi, la population cible d'EZETROL dans cette indication serait au maximum de 13 000 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

Les boîtes de 28 ne sont pas adaptées 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.

⁸ Données INSEE 2015.

⁹ Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. Année 2016. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2016.php> [site accédé le 06/01/2017].

¹⁰ Haute Autorité de santé. Efficacité et efficience des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines. 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/5_statines-argumentaire_complet_mai_sept_2010.pdf

¹¹ Tuppina P, Neumann A, Danchin N et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: Adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. Arch Cardiovasc Dis 2010;103:363-75.