

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
15 mai 2019*****rosuvastatine / ézétimibe*****TWICOR 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 301 638 8 7)

B/90 (CIP : 34009 301 639 1 7)

TWICOR 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 301 639 5 5)

B/90 (CIP : 34009 301 639 7 9)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	C10BA06 (Agents de modifications de lipides, combinaisons)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <u>Hypercholestérolémie</u> TWICOR est indiqué dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en complément d'un régime alimentaire, chez les patients adultes convenablement contrôlés, en substitution des deux composants pris séparément de façon concomitante aux mêmes doses que dans l'association fixe. »

SMR	Important.
ASMR	TWICOR, association fixe de rosuvastatine 10 ou 20 mg et d'ézétimibe 10 mg, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs aux mêmes posologies.
ISP	TWICOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les spécialités TWICOR, association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe, sont des médicaments de 2^{ème} intention indiqués comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire, déjà contrôlés par rosuvastatine et ezétimibe pris simultanément aux mêmes posologies.</p> <p>Compte tenu des dosages disponibles, ces spécialités ne permettant pas de couvrir l'ensemble de la gamme des dosages utilisés dans l'hypercholestérolémie primaire pour la rosuvastatine (5 mg à 40 mg).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 22 octobre 2018 TWICOR fait l'objet d'un PGR européen (cf. Chapitre 06.2).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	C	Système cardiovasculaire
	C10	Agents modifiant les lipides
	C10B	Agents de modification de lipides, combinaisons
	C10BA	Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase en association avec d'autres agents modificateurs des lipides
	C10BA06	Rosuvastatine et ézétimibe

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités TWICOR (association fixe de rosuvastatine 10 ou 20 mg et d'ézétimibe 10 mg) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire en complément d'un régime alimentaire chez les patients adultes déjà contrôlés par rosuvastatine et ézétimibe, **en substitution des deux composants pris simultanément aux mêmes posologies.**

TWICOR est la deuxième association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe et est la quatrième association fixe de statines et d'ézétimibe. Les associations fixes disponibles à ce jour sont :

- INEGY et génériques : simvastatine + ézétimibe (disponible depuis janvier 2006),
- LIPTRUZET : atorvastatine + ézétimibe (disponible depuis novembre 2015),
- LIPOROSA : rosuvastatine + ézétimibe (disponible depuis décembre 2018).

Cette demande repose principalement sur les données de deux études de pharmacocinétiques dont l'objectif était de démontrer la bioéquivalence entre une prise unique de l'association fixe rosuvastatine / ézétimibe et une prise unique de l'association libre de ses deux principes actifs aux mêmes doses.

Les spécialités TWICOR ne sont pas adaptées à des administrations nécessitant 5 mg ou 40 mg de rosuvastatine dans la mesure où il s'agit d'une association fixe avec de l'ézétimibe¹.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Hypercholestérolémie

TWICOR est indiqué dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en complément d'un régime alimentaire, chez les patients adultes convenablement contrôlés, en substitution des deux composants pris séparément de façon concomitante aux mêmes doses que dans l'association fixe. »

¹ Lorsqu'une dose de 40 mg de rosuvastatine est envisagée, une association libre avec 2 fois 20 mg de rosuvastatine doit être prescrite dans la mesure où le dosage de rosuvastatine à 40 mg n'est pas autorisé en France.

« Posologie

Le patient doit être sous un régime alimentaire hypolipidémiant adapté et doit continuer son régime pendant le traitement avec TWICOR.

TWICOR peut être administré à une dose de 10 mg/10 mg ou 20 mg/10 mg. La dose recommandée est d'un comprimé pelliculé du dosage prescrit par jour, pendant ou en dehors des repas.

TWICOR n'est pas approprié pour un traitement initial. L'instauration d'un traitement ne doit s'effectuer qu'avec les composants pris séparément et le passage à l'association fixe au dosage approprié n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

Le traitement doit être adapté en fonction des taux de lipides cibles, de l'objectif thérapeutique recommandé et de la réponse du patient. Un ajustement de la dose peut être effectué après 4 semaines si nécessaire.

TWICOR 10 mg/10 mg n'est pas adapté au traitement de patients nécessitant une dose de 20 mg de rosuvastatine.

TWICOR doit être pris soit plus de 2 heures avant, soit plus de 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acide biliaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TWICOR chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Utilisation chez les personnes âgées

Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients âgés de plus de 70 ans (voir rubrique 4.4). L'association fixe n'est pas adaptée à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ne doit s'effectuer qu'avec les composants pris séparément et le passage à l'association fixe au dosage approprié n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

Posologie chez les patients insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). L'association fixe n'est pas adaptée au traitement initial. L'instauration d'un traitement ne doit s'effectuer qu'avec les composants pris séparément et le passage à l'association fixe au dosage approprié n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

L'utilisation de rosuvastatine chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée quelle que soit la dose (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Posologie chez les patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Score de Child Pugh 5 à 6). Le traitement par TWICOR n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Score de Child Pugh 7 à 9) ou sévère (Score de Child Pugh > 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2.).

TWICOR est contre-indiqué chez les patients atteints d'une affection hépatique active (voir rubrique 4.3).

Origine ethnique

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a pu être observée chez les patients asiatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2). La dose initiale recommandée pour les patients d'origine asiatique est de 5 mg de rosuvastatine. L'association fixe n'est pas adaptée au traitement initial. L'instauration d'un traitement ne doit s'effectuer qu'avec les composants pris séparément et

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

Polymorphismes génétiques

Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Pour les patients présentant ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de TWICOR est recommandée.

Posologie chez des patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie

La dose initiale recommandée est 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie (voir rubrique 4.4). L'association fixe n'est pas adaptée au traitement initial. L'instauration d'un traitement ne doit s'effectuer qu'avec les composants pris séparément et le passage à l'association fixe au dosage approprié n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

Traitement concomitant

La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (dont la rhabdomyolyse) est accru lorsque TWICOR est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine en raison de l'interaction avec ces transporteurs protéiques (par ex. ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, dont les associations de ritonavir avec atazanavir, lopinavir, et/ou tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5).

Chaque fois que cela est possible, il faut envisager d'utiliser d'autres médicaments, et, si nécessaire, envisager l'interruption temporaire du traitement par TWICOR. Dans des situations où la co-administration de ces médicaments avec TWICOR est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement concomitant, ainsi que des ajustements de la posologie de la rosuvastatine doivent être soigneusement envisagés (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

Voie orale.

TWICOR doit être pris une fois par jour, tous les jours au même moment dans la journée, pendant ou en dehors des repas.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés en entier avec un verre d'eau. »

05 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Indications et conditions particulières
Croatie	Oui (21/11/2018)	Indications de l'AMM
Danemark	Oui (09/11/2018)	
Espagne	Oui (04/12/2017)	
Royaume-Uni	Oui (07/11/2018)	
Malte	Oui (26/10/2018)	
Pays-Bas	Oui (21/08/2017)	
Pologne	Oui (22/08/2017)	
Portugal	Oui (31/10/2018)	
République Tchèque	Oui (02/09/2017)	
Slovénie	Oui (15/09/2017)	
Slovaquie	Oui (26/10/2018)	
Suède	Oui (10/07/2017)	
Belgique	Evaluation en cours	
Bulgarie	Oui (07/12/2018)	
Chypre	Oui (06/12/2018)	
Finlande	Evaluation en cours	
Grèce	Evaluation en cours	

Hongrie	Oui (08/12/2018)
Irlande	Evaluation en cours
Italie	Oui (06/04/2019)
Luxembourg	Evaluation en cours
Roumanie	Oui (28/12/2018)

Les spécialités TWICOR sont, à ce jour, pris en charge en Espagne, République Tchèque, Slovénie et au Royaume-Uni. L'évaluation est actuellement en cours aux Pays-Bas, en Italie et en Belgique. TWICOR n'est à ce jour pas pris en charge en Pologne et au Portugal.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

► La demande d'inscription repose sur deux études de pharmacocinétique, croisées, randomisées, ouvertes, monocentriques, réalisées chez des sujets adultes sains de sexe masculins, qui ont démontré la bioéquivalence entre une prise unique :

- de l'association fixe rosuvastatine 10 mg / ézétimibe 10 mg et de l'association libre de ses deux constituants à la même dose chez 42 sujets (étude CT13225),
- de l'association fixe rosuvastatine 20 mg / ézétimibe 10 mg et de l'association libre de ses deux constituants à la même dose chez 72 sujets (étude RP151112).

► Le laboratoire a fait état de 3 études cliniques de phase III, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association libre rosuvastatine/ézétimibe sur la réduction du taux de LDL-c :

- L'étude ACTE², randomisée, en double-aveugle, multicentrique, de 6 semaines, a comparé l'ajout d'ézétimibe 10 mg à un traitement stable par rosuvastatine 5 ou 10 mg par rapport à un doublement de la posologie de la rosuvastatine de 5 à 10 mg ou de 10 à 20 mg chez 440 patients adultes avec une hypercholestérolémie non contrôlée et à risque modéré à élevé de maladie coronaire (avec ou sans antécédents de maladie athéroscléreuse). A noter qu'aucune association fixe de rosuvastatine 5 mg et d'ézétimibe 10 mg n'est disponible en France.
- L'étude EXPLORER³, randomisée, ouverte, multicentrique, de 6 semaines, a comparé l'association de rosuvastatine 40 mg + ézétimibe 10 mg par rapport à une monothérapie par rosuvastatine 40 mg chez 469 patients adultes avec hypercholestérolémie isolée et à haut risque cardiovasculaire (avec ou sans antécédents de maladie athéroscléreuse). A noter que l'association rosuvastatine / ézétimibe a été utilisée en 1^{ère} ligne de traitement (hors-recommandation) et qu'aucune association fixe de rosuvastatine 40 mg et d'ézétimibe 10 mg n'est disponible en France.
- L'étude GRAVITY⁴, randomisée, ouverte, multicentrique, de 12 semaines, a comparé l'ajout d'ézétimibe 10 mg à de la rosuvastatine 10 ou 20 mg par rapport à l'ajout d'ézétimibe 10 mg à de la simvastatine 40 ou 80 mg, chez 833 patients adultes avec hypercholestérolémie et à un risque cardiovasculaire élevé (maladie coronarienne ou risque de coronopathie équivalent). A noter que l'ézétimibe a été ajoutée aux statines indépendamment du contrôle du taux de LDL-c des patients (hors-recommandation).

Ces études ont confirmé l'efficacité de l'ézétimibe en association à la rosuvastatine sur la réduction du LDL-c.

² 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;108:523-30.

³ Ballantyne CM et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). Am J Cardiol. 2007;99:673-80.

⁴ Ballantyne CM et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. Atherosclerosis. 2014;232:86-93.

- ▶ L'efficacité de l'association d'ézétimibe à la rosuvastatine a été démontrée uniquement sur un critère biologique, la réduction des taux de LDL-c ; l'efficacité en termes de morbi-mortalité n'a, à ce jour, pas été démontrée. Aucune donnée clinique permettant d'évaluer l'efficacité des associations fixes rosuvastatine 10 ou 20 mg + ézétimibe 10 mg n'est à ce jour disponible.

06.2 Tolérance

6.2.1 Données de tolérance avec l'association fixe issues des études de bioéquivalence

Dans l'étude CT13225, 3 des 39 sujets ayant reçu au moins une dose de chaque traitement ont rapporté un événement indésirable (EI) non grave : courbatures, fièvre et augmentation de la créatine kinase. Les EI considérés comme liés à l'association fixe ou libre ont été : courbature et augmentation de la créatine kinase.

Dans l'étude RP151112, 2 des 66 ayant reçu une dose de chaque traitement ont rapporté un EI non grave : augmentation des enzymes hépatiques et augmentation de la créatine kinase. Ces deux EI ont été considérés comme liés à l'association fixe ou libre.

Les EI dans ces deux études ont été d'intensité légère à modérée. Aucun événement indésirable grave, aucun décès et aucun arrêt prématuré en raison d'un EI n'a été rapporté au cours de ces deux études de pharmacocinétique.

6.2.2 Données issues du RCP

Effets indésirables

« Les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement légers et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4% des patients traités par rosuvastatine ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables.

Dans les études cliniques dont la durée allait jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe à 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2 396 patients, ou avec une statine chez 11 308 patients ou avec du fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient généralement légers et transitoires. L'incidence globale des effets secondaires était similaire entre l'ézétimibe et le placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables était comparable entre l'ézétimibe et le placebo.

Selon les données disponibles, 1 200 patients ont pris de la rosuvastatine et de l'ézétimibe en association dans des études cliniques. Comme cela a été rapporté dans la littérature publiée, les événements indésirables les plus fréquents liés à l'association rosuvastatine-ézétimibe chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie sont l'augmentation des transaminases hépatiques, les problèmes gastro-intestinaux et la douleur musculaire. Il s'agit d'effets indésirables connus des substances actives. Toutefois, une interaction pharmacodynamique en termes d'effets indésirables entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (voir rubrique 5.2). »

6.2.3 Plan de gestion des risques

Les risques identifiés ou potentiels importants ainsi que les informations manquantes intégrés dans le plan de gestion des risques de TWICOR (version mai 2017) sont les suivants :

Risques importants identifiés

- Effets musculaires squelettiques : myalgie, myopathie, myosite, augmentation des taux de CK, rhabdomyolyse (avec ou sans insuffisance rénale aiguë), myopathie nécrosante à médiation immunitaire, myoglobulinurie et myoglobulinémie (dans le cadre d'une rhabdomyolyse et d'une myopathie) ;
 - Réactions d'hypersensibilité, y compris angioedème ;
 - Fonction hépatique anormale : augmentation des transaminases, hépatite, jaunisse ;
 - Effets urinaires (protéinurie) ;
-

	<ul style="list-style-type: none"> - Pancréatite ; - Diabète sucré ; - Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ; - Interactions médicamenteuses (incluant ciclosporine, diverses combinaisons d'inhibiteurs de la protéase avec le ritonavir, le gemfibrozil, l'eltrombopag, la dronédarone, l'itraconazole, la warfarine, les autres AVK et l'ézétimibe) ; - Rupture du tendon et syndrome de la coiffe des rotateurs ; - Thrombocytopénie / diminution du nombre de plaquettes ; - Perte de mémoire ; - Dépression ; - Troubles du sommeil (y compris insomnie et cauchemars).
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance hépatique : y compris nécrose hépatique et hépatite fulminante ; - Maladie pulmonaire interstitielle ; - Insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë et chronique) et atteinte rénale ; - Neuropathie périphérique ; - Sclérose latérale amyotrophique ; - Cholécystite / cholélithiase ; - Interaction médicamenteuse avec les fibrates (autres que le gemfibrozil) ; - Utilisation hors-AMM (incluant l'utilisation hors-AMM pédiatrique).
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les enfants ; - Utilisation chez les personnes âgées ; - Utilisation lors de la grossesse et de l'allaitement ; - Utilisation chez les insuffisants hépatiques sévères ; - Utilisation chez les insuffisants rénaux sévères ; - Utilisation dans la population asiatique : augmentation de l'exposition plasmatique ; - Utilisation chez les patients présentant des taux de cholestérol LDL-c très faibles ; - Utilisation chez les patients avec polymorphismes génétiques : augmentation de l'exposition plasmatique.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{5,6,7,8,9}

La prise en charge de l'hypercholestérolémie primaire (non familiale et familiale hétérozygote) varie en fonction du risque cardiovasculaire du patient (incluant l'existence d'antécédents de maladies cardiovasculaires), de la concentration en LDL-c et de l'objectif visé. Elle a pour objectif de réduire le taux de LDL-c en dessous d'une valeur cible afin de réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires.

Les mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation des graisses, exercice physique) et la prise en charge des autres facteurs de risques cardiovasculaires (tabac, HTA, diabète...) sont systématiquement recommandées chez tous les patients nécessitant une prévention cardiovasculaire. Un traitement hypolipémiant sera d'emblée associé aux mesures hygiéno-diététiques chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé en

⁵ Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J.2016;37:2999-3058.

⁶ HAS. Fiche mémo - Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février 2017

⁷ 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.

⁸ 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. 2013;34:3478-90.

⁹ Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal.2016;37:2315-81.

prévention primaire (tels qu'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote) et chez tous les patients en prévention secondaire.

Hypercholestérolémie non familiale

Chez les patients pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines sont recommandées en première intention. En cas de non atteinte des objectifs, une intensification de la statine jusqu'à la dose maximale tolérée ou une substitution par une autre statine plus puissante est à envisager. Chez les patients restant non contrôlés malgré un traitement par statine à dose maximale tolérée, il est recommandé d'associer l'ézétimibe, ou en dernier lieu la cholestyramine. Un inhibiteur de la PCSK9 peut être envisagé chez certains patients à très haut risque cardiovasculaire, restant non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant associant une statine à la dose maximale tolérée et l'ézétimibe.

A noter que dans son avis de 2018¹⁰, la commission de la Transparence a considéré que l'évolocumab, un des deux inhibiteurs de la PCSK9 disponibles, était un traitement de 3^{ème} intention après un traitement par statine à une dose maximale tolérée associée à l'ézétimibe, uniquement chez les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique et restants non contrôlés ($\geq 0,7$ g/L) malgré le traitement hypolipémiant.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou en dernier lieu à la cholestyramine. Des LDL-aphérèses peuvent être envisagées en association aux traitements hypolipémiant chez les patients restant avec des taux élevés de LDL-c (LDL-c > 3 g/l en prévention primaire et LDL-c > 2 g/l en prévention secondaire) malgré un traitement hypolipémiant oral optimisé. Elles relèvent d'un recours spécialisé. Les inhibiteurs de la PCSK9 peuvent être envisagés chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et à très haut risque cardiovasculaire (présence de maladie cardiovasculaire établie, antécédents familiaux de coronaropathie à un très jeune âge, taux très élevé de LDL-c, ...), qui ne sont pas contrôlés malgré un traitement associant une statine à une dose maximale tolérée à de l'ézétimibe.

A noter que dans ses avis de 2017¹¹ et de 2018¹⁰, la Commission a considéré que les inhibiteurs de la PCSK9, en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé, pouvait être proposé pour la prévention des événements cardiovasculaires uniquement chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé, et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses.

Place de TWICOR dans la stratégie thérapeutique

Les spécialités TWICOR, association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe, sont des médicaments de 2^{ème} intention indiqués comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire, déjà contrôlés par rosuvastatine et ézétimibe pris simultanément aux mêmes posologies.

Compte tenu des dosages disponibles, ces spécialités ne permettant pas de couvrir l'ensemble de la gamme des dosages utilisés dans l'hypercholestérolémie primaire pour la rosuvastatine (5 mg à 40 mg).

¹⁰ Avis de la commission de la Transparence du 5 septembre 2018 relatif à REPATHA. Disponible sur www.has-sante.fr

¹¹ Avis de la commission de la Transparence du 22 mars 2017 relatif à PRALUENT. Disponible sur www.has-sante.fr

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les maladies cérébro et cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies peuvent engager le pronostic vital et impacter la qualité de vie par suite de complications.
- ▶ Les spécialités TWICOR entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▶ Les spécialités TWICOR, association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe, sont des médicaments de deuxième intention indiqués comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire, déjà contrôlés par rosuvastatine et ezétimibe pris simultanément aux mêmes posologies.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), TWICOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hypercholestérolémie primaire.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TWICOR est important dans « le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en complément d'un régime alimentaire, chez les patients adultes convenablement contrôlés, en substitution des deux composants pris séparément de façon concomitante aux mêmes doses que dans l'association fixe ».

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

TWICOR, association fixe de rosuvastatine 10 ou 20 mg et d'ézétimibe 10 mg, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs aux mêmes doses.

08.3 Population cible

Conformément à son libellé d'indication d'AMM, la population cible des spécialités TWICOR 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg correspond aux patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire, déjà contrôlés par rosuvastatine et ezétimibe pris simultanément aux mêmes posologies.

En faisant l'hypothèse que la stratégie de prise en charge de l'hypercholestérolémie est stabilisée, la population cible peut être approchée par des données de population rejointe obtenue à partir des bases de données de l'Assurance Maladie. Elle correspondrait au nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance d'une association libre de rosuvastatine 10 mg mg/ézétimibe 10 mg ou de rosuvastatine 20 mg/ézétimibe 10 mg. Ainsi, selon les données de remboursement

en ville du DCIR, le nombre de patients ayant eu au moins une de ces associations libres¹² était de 40 610 en 2017 et de 55 065 en 2018¹³.

Il est rappelé que la présence des 2 composants sur la même ordonnance n'indique pas nécessairement leurs prises simultanées.

Parmi ces patients, la fraction des patients ayant une hypercholestérolémie primaire et qui sont déjà contrôlés par les deux molécules prises simultanément (indication de l'AMM) ne peut être identifiée dans la base de données de l'Assurance Maladie.

En conclusion, la population cible de TWICOR (10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg) est difficilement quantifiable mais peut être estimée à un maximum de 55 000 patients.

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

▶ **Taux de remboursement proposé : 65%**

▶ **Conditionnements :**

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

¹² Les co-délivrances prises en compte ont été les associations libres de rosuvastatine (code ATC : C10AA07, en ne gardant que les dosages 10 mg et 20 mg) + ézétimibe (code ATC : C10AX09) durant l'année 2017 et 2018.

¹³ Le minimum a été approché par les co-prescriptions/co-dispensations et le maximum par les patients ayant présenté au remboursement l'un et l'autre des médicaments au moins une fois durant l'année, mais sans conditions de concomitance.