



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 NOVEMBRE 2020

ézétimibe/atorvastatine

RESELIP 10 mg / 10 mg, comprimé

RESELIP 10 mg / 20 mg, comprimé

RESELIP 10 mg / 40 mg, comprimé

RESELIP 10 mg / 80 mg, comprimé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement, en complément d'un régime alimentaire, dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non familiale) ou de la dyslipidémie mixte, comme traitement de substitution chez les adultes déjà contrôlés par l'ézétimibe et l'atorvastatine administrés de façon concomitante à la même posologie.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à l'association libre d'ézétimibe et d'atorvastatine administrés de façon concomitante à la même posologie.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de l'hypercholestérolémie 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 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 risque cardiovasculaire (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 prévention primaire (tel qu'une hypercholestérolémie familiale) et chez tous les patients en prévention secondaire.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs à une posologie adaptée, être associées à l'ézétimibe ou en dernier lieu à la colestyramine.

Un traitement par inhibiteurs de PCSK9 ou par LDL-aphérèses peut également être envisagé chez certains patients en association au traitement hypolipémiant optimisé (cf. 07 Place dans la stratégie thérapeutique).

Place du médicament

Les spécialités RESELIP, associations fixes d'ézétimibe (10 mg) et d'atorvastatine (10, 20, 40 ou 80 mg), sont, en complément d'un régime alimentaire, des médicaments de 2^{ème} intention indiqués en traitement de substitution chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte déjà contrôlée par l'ézétimibe et l'atorvastatine administrés de façon concomitante à la même posologie.

Les quatre spécialités RESELIP permettent de couvrir l'ensemble de la gamme des dosages utilisés dans l'hypercholestérolémie pour l'ézétimibe et l'atorvastatine.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	RESELIP (ézétimibe/atorvastatine), en complément d'un régime alimentaire, est indiqué en traitement de substitution chez les adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte déjà contrôlée par l'ézétimibe et l'atorvastatine administrés de façon concomitante à la même posologie.
SMR	IMPORTANT
ASMR	RESELIP, association fixe d'ézétimibe et d'atorvastatine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise concomitante de ses deux principes actifs aux mêmes posologies.
ISP	RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités RESELIP, associations fixes d'ézétimibe (10 mg) et d'atorvastatine (10, 20, 40 ou 80 mg), sont, en complément d'un régime alimentaire, des médicaments de 2 ^{ème} intention indiqués en traitement de substitution chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte déjà contrôlée par l'ézétimibe et l'atorvastatine administrés de façon concomitante à la même posologie. Les quatre spécialités RESELIP permettent de couvrir l'ensemble de la gamme des dosages utilisés dans l'hypercholestérolémie pour l'ézétimibe et l'atorvastatine.
Population cible	La population cible de RESELIP (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg et 10 mg/80 mg) peut être estimée à un maximum de 313 400 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non familiale) ou de la dyslipidémie mixte en tant que traitement de substitution chez les adultes déjà contrôlés par l'ézétimibe et l'atorvastatine administrés de façon concomitante à la même posologie.

RESELIP est la deuxième association fixe d'atorvastatine et d'ézétimibe, et est la sixième association fixe de statine et d'ézétimibe. Les associations fixes disponibles à ce jour sont :

- atorvastatine + ézétimibe : LIPTRUZET,
- simvastatine + ézétimibe : INEGY et génériques,
- rosuvastatine + ézétimibe : LIPOROSA, TWICOR et SUVREZA.

Les spécialités RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) ont obtenu l'AMM le 3 août 2020 dans ces indications. Elles sont disponibles sous quatre dosages (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg et 10 mg/80 mg), et permettent ainsi de couvrir l'ensemble de la gamme des dosages utilisés dans l'hypercholestérolémie pour l'ézétimibe et l'atorvastatine.

Cette demande repose principalement sur les données d'une étude de bioéquivalence entre une prise unique de l'association fixe ézétimibe/atorvastatine (RESELIP) et une prise unique de l'association libre de ses deux principes actifs aux mêmes posologies.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« RESELIP (ézétimibe/atorvastatine), en complément d'un régime alimentaire, est indiqué en traitement de substitution chez les adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte déjà contrôlée par l'ézétimibe et l'atorvastatine administrés de façon concomitante à la même posologie. »

03 POSOLOGIE

« Posologie

La dose recommandée de RESELIP est de 1 comprimé par jour.

La dose maximale recommandée de RESELIP est de 10 mg/80 mg par jour.

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

RESELIP ne convient pas à un traitement initial. L'initiation du traitement et les ajustements posologiques éventuels ne doivent se faire qu'avec les composants individuels et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de RESELIP chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

RESELIP n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh ≥ 7 , voir rubriques 4.4. et 5.2). Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Co-administration avec des chélateurs des acides biliaires

L'administration de RESELIP doit se faire soit ≥ 2 heures avant, soit ≥ 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires.

Co-administration avec d'autres médicaments

Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir de façon concomitante avec l'atorvastatine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4. et 4.5.).

Mode d'administration

Voie orale. RESELIP peut être administré en une prise unique, à tout moment de la journée (de préférence toujours au même moment), au cours ou en dehors des repas ».

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) sont les autres associations, libres ou fixes, à base d'ézétimibe (10 mg) et d'atorvastatine (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non familiale) ou de la dyslipidémie mixte.

Une seule autre association fixe contenant de l'ézétimibe et de l'atorvastatine est à ce jour disponible en France : LIPTRUZET (cf. tableau ci-dessous).

Les spécialités des molécules libres constituant la bithérapie RESELIP sont :

- EZETROL 10 mg (MSD France) et ses génériques : ézétimibe,
- TAHOR (Pfizer) et ses génériques : atorvastatine.

Ces spécialités ont un SMR important dans les indications de leur AMM.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
LIPTRUZET (ézétimibe/ atorvastatine) MSD France	Oui	- Chez les adultes avec hypercholestérolémie (familiale hétérozygote, homozygote ou non familiale) ou une dyslipidémie mixte non contrôlée par un traitement bien conduit par une statine en monothérapie lorsque l'utilisation d'une association est appropriée. - Chez les patients recevant déjà de l'atorvastatine et de l'ézétimibe, dans le cadre d'un traitement de substitution.	18/02/2015 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à la prise séparée des deux principes aux mêmes doses	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Les autres associations libres et/ou fixes de deux hypolipémiants autres que les deux composants de RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) ne peuvent être retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où RESELIP est indiqué en tant que traitement de substitution dans l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non

familiale) ou la dyslipidémie mixte chez des patients déjà contrôlés par l'ézétimibe et l'atorvastatine administrés de façon concomitante à la même posologie.

Ainsi, les autres bithérapies fixes de statine et d'ézétimibe (INEGY, LIPOROSA, SUVREZA et TWICOR), ne sont pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de RESELIP (ézétimibe/atorvastatine).

04.1 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) sont :

- L'association fixe d'ézétimibe/atorvastatine (LIPTRUZET) ;
- Les associations libres des deux constituants de RESELIP pris aux mêmes posologies.

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de l'avis, selon les informations transmises par le laboratoire, les spécialités RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) ont une AMM seulement en France et aux Pays-Bas. Elles ne sont, à ce jour, ni commercialisées ni prises en charge aux Pays-Bas.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

► Données avec l'association fixe RESELIP (ézétimibe/atorvastatine)

La demande d'inscription de RESELIP repose sur une étude de pharmacocinétique (EZAT-T004), croisée, monocentrique, randomisée, ouverte, qui a démontré la bioéquivalence entre une prise unique de l'association fixe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 80 mg et de l'association libre des deux principes actifs administrés de façon concomitante à la même posologie chez 57 volontaires sains à jeun.

La bioéquivalence entre l'association fixe et l'association libre n'a pas été étudiée pour les autres dosages de RESELIP (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg et 10 mg/40 mg) ; elle a été établie indirectement par la démonstration de la bioéquivalence avec la plus forte dose d'atorvastatine.

► Données avec l'association libre ézétimibe/atorvastatine

Le laboratoire a fait état de 5 études cliniques de phase III^{1,2,3,4,5}, multicentriques, randomisées, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association libre d'ézétimibe et

¹ Gagné C. et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin or Simvastatin in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002; 105: 2469-2475.

² Ballantyne C.M. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia. A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Circulation*. 2003; 107: 2409-2415.

³ Stein E. et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J*. 2004; 148: 447-455.

⁴ Cruz-Fernandez JM et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Int J Clin Pract*. 2005; 59, 6: 619-627.

⁵ Blagden M.D, Chipperfield R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin in untreated patients with primary hypercholesterolaemia and coronary heart disease. *Current Medical Research and Opinion*. 2007; 23, 4:767-775.

d'atorvastatine sur la réduction du taux de LDL-c chez des patients non contrôlés par atorvastatine en monothérapie. Ces études ont confirmé l'efficacité de l'ézétimibe en association à l'atorvastatine sur la réduction du LDL-c.

Le laboratoire a également déposé 6 autres études qui ne seront pas retenues dans cet avis :

- 4 études^{6,7,8,9} de phase III, du fait de leurs limites méthodologiques (critère de jugement principal non pertinent et/ou monocentrique et/ou en ouvert et/ou en simple aveugle et/ou faible nombre de patients).
- 1 étude observationnelle¹⁰ du fait de son plus faible niveau de preuve et qu'elle n'ait pas évalué spécifiquement l'atorvastatine mais les statines de façon groupée sans distinction en association à l'ézétimibe ;
- 1 étude de phase III¹¹, randomisée en double aveugle, multicentrique, du fait qu'elle n'est pas évaluée l'association ézétimibe + atorvastatine mais l'association ézétimibe + simvastatine.

► **L'efficacité de l'association de l'ézétimibe à l'atorvastatine 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 RESELIP n'est à ce jour disponible.**

06.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude de bioéquivalence fournie par le laboratoire avec l'association fixe.

06.3 Tolérance

6.3.1 Données de tolérance avec l'association fixe issues de l'étude de bioéquivalence

Au total, 3/57 sujets ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) ; il s'agissait pour tous de maux de tête.

Aucun événement indésirable grave, aucun décès et aucun arrêt prématuré en raison d'un EI n'a été rapporté au cours de cette étude.

6.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les risques importants identifiés et les informations manquantes issus du PGR (versions de mars 2019) de RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) sont les suivants :

⁶ Matsue Y. et al. Differences in Action of Atorvastatin and Ezetimibe in Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Effect on endothelial Function. Randomized Controlled Trial. *Circulation Journal*. 2013; 77: 1791 -1798.

⁷ Luo P. et al. Effects of atorvastatin in combination with ezetimibe on carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia. *Genetics and Molecular Research*. 2014 ; 13 : 2377-2384.

⁸ Japaridze L., Sadunishvili M. and Megreladze I. Combination therapy effectiveness of ezetimibe and atorvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Georgian Medical News*. 2016; 3 : 15-20.

⁹ Tsujita K. et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients with Percutaneous Coronary Intervention. The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *JACC*. 2015; 66 : 495-507.

¹⁰ Foody JM. et al. Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. *Vascular Health and Risk Management*. 2013; 9: 719-727.

¹¹ Blazing M.A. et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J*. 2014; 168: 205-212.

Cannon C.P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015 June 18; 372 : 2387-2397.

Risques importants identifiés	- Lésions musculaires (rhabdomyolyse, myopathie) - Anomalies de la fonction hépatique
Informations manquantes	- Utilisation dans la population pédiatrique (patients âgés de moins de 18 ans) - Utilisation chez les patients présentant des problèmes hépatiques modérés à sévères (exposition chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère)

6.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

6.3.4 Données issues du RCP

► Effets indésirables

D'après le RCP, les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) et très fréquents ($\geq 1/10$) avec l'association ézétimibe + statine sont : les maux de tête, les myalgies, l'augmentation des ALAT et/ou ASAT.

► Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. La plupart des patients qui ont présenté une rhabdomyolyse prenaient une statine de façon concomitante avec l'ézétimibe.

Comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'atorvastatine peut, dans de rares cas, entraîner une atteinte des muscles squelettiques et provoquer des myalgies, une myosite et une myopathie pouvant progresser en rhabdomyolyse, une affection susceptible d'engager le pronostic vital caractérisée par un taux très élevé de créatine phosphokinase (CPK) ($> 10 \times \text{LSN}$), une myoglobulinémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale. De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après un traitement par des statines, dont l'atorvastatine ».

06.4 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou à venir.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{12,13,14}

La prise en charge de l'hypercholestérolémie 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 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 risque cardiovasculaire (tabac, HTA, diabète...) sont systématiquement recommandées chez tous les patients nécessitant une prévention cardiovasculaire.

Un traitement hypolipémiant médicamenteux sera d'emblée associé aux mesures hygiéno-diététiques chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé en prévention

¹² 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias : lipid modification to reduce cardiovascular risk.

¹³ HAS. Fiche mémo - Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février 2017

¹⁴ 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.

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

Hypercholestérolémie primaire non familiale et dyslipidémie mixte

Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie non familiale pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines sont recommandées en première intention. En cas d'objectif non atteint, 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.

Chez les patients dyslipidémiques pour lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix entre trois médicaments : les fibrates, la cholestyramine, et l'ézétimibe.

La Commission de la transparence a considéré que les inhibiteurs de PCSK9 disponibles dans ces indications (évolocumab¹⁵ et alirocumab¹⁶) pouvaient être utilisés en 3^{ème} intention en prévention secondaire chez certains patients à très haut risque cardiovasculaire¹⁷ restant non contrôlés (LDL-c $\geq 0,7$ g/L) malgré un traitement hypolipémiant associant une statine à la dose maximale tolérée et l'ézétimibe.

Hypercholestérolémie primaire familiale

Hypercholestérolémie 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 hypolipémiants 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 optimisé¹⁸. Elles relèvent d'un recours spécialisé.

La Commission de la transparence a considéré que les inhibiteurs de la PCSK9 disponibles dans cette indication (évolocumab¹⁵ et alirocumab¹⁹) pouvaient être proposés aux patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé (statine à dose maximale tolérée + ézétimibe), et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses.

Hypercholestérolémie homozygote

L'hypercholestérolémie familiale homozygote, forme très rare et sévère, est prise en charge dans les centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme. Le pronostic est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-c et de son exposition artérielle permanente à un excès fixe de LDL-c depuis la naissance.

La prise en charge repose sur la prescription d'hypolipémiants en association systématique aux mesures hygiéno-diététiques. Les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou la cholestyramine. Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées.

La commission de la Transparence a considéré que chez les adultes atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée malgré des traitements hypolipémiants bien conduits, le lomitapide (LOJUXTA²⁰) ou l'évolocumab (REPATHA²¹) pouvaient être utilisés en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association aux traitements hypolipémiants en cours à doses maximales, avec ou sans LDL-aphérèses.

¹⁵ Avis de la commission de la Transparence du 5 septembre 2018 relatif à REPATHA. Disponible sur www.has-sante.fr

¹⁶ Avis de la commission de la Transparence du 17 juillet 2019 relatif à PRALUENT. Disponible sur www.has-sante.fr

¹⁷ Les patients à très haut risque cardiovasculaire et pouvant relever d'un traitement par inhibiteur de la PCSK9 sont pour :

- REPATHA (évolocumab), les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique ;
- PRALUENT (alirocumab), les patients présentant un antécédent de SCA récent.

¹⁸ 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.

¹⁹ Avis de la commission de la Transparence du 22 mars 2017 relatif à PRALUENT. Disponible sur www.has-sante.fr

²⁰ Avis de la commission de la Transparence du 1 juillet 2015 relatif à LOJUXTA. Disponible sur www.has-sante.fr

²¹ Avis de la commission de la Transparence du 16 décembre 2015 relatif à REPATHA. Disponible sur www.has-sante.fr

Place de RESELIP dans la stratégie thérapeutique :

Les spécialités RESELIP, associations fixes d'ézétimibe (10 mg) et d'atorvastatine (10, 20, 40 ou 80 mg), sont, en complément d'un régime alimentaire, des médicaments de 2^{ème} intention indiqués en traitement de substitution chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non familiale) ou une dyslipidémie déjà contrôlée par l'ézétimibe et l'atorvastatine administrés de façon concomitante à la même posologie.

Les quatre spécialités RESELIP permettent de couvrir l'ensemble de la gamme des dosages utilisés dans l'hypercholestérolémie pour l'ézétimibe et l'atorvastatine.

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 par suite de complications, et impacter la qualité de vie par suite de séquelles handicapantes.

► Les spécialités RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association ézétimibe/atorvastatine est moyen. La bioéquivalence entre l'association fixe RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) 10 mg/80 mg et l'association libre de ses deux principes actifs administrés de façon concomitante à la même posologie a été démontrée. Il n'existe toutefois à ce jour aucune donnée permettant d'évaluer l'efficacité des associations fixes RESELIP (ézétimibe/atorvastatine).

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Les spécialités RESELIP, associations fixes d'ézétimibe (10 mg) et d'atorvastatine (10, 20, 40 ou 80 mg), sont, en complément d'un régime alimentaire, des médicaments de 2^{ème} intention indiqués en traitement de substitution chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non familiale) ou de dyslipidémie mixte, déjà contrôlés par l'ézétimibe et l'atorvastatine administrés de façon concomitante à la même posologie.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie et les dyslipidémies mixtes,
 - de leur forte prévalence,
 - du besoin médical couvert dans l'indication spécifique de RESELIP par les traitements existants, à savoir l'association fixe LIPTRUZET (ézétimibe/atorvastatine) et les associations libres d'ézétimibe et d'atorvastatine aux mêmes posologies,
 - 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...),
- RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) est important dans l'indication de l'AMM.

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 %**

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

RESELIP, association fixe d'ézétimibe et d'atorvastatine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise concomitante de ses deux principes actifs aux mêmes posologies.

08.3 Population cible

La population cible des spécialités RESELIP (ézétimibe/atorvastatine) correspond aux patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, déjà contrôlée par atorvastatine et ézétimibe administrés de façon concomitante à la même posologie que dans l'association fixe.

En faisant l'hypothèse que la prise en charge de l'hypercholestérolémie est stable, la population cible peut être approchée par des données de population issues des bases de données de l'Assurance Maladie. Elle est estimée à partir du nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance d'une association libre d'ézétimibe 10 mg et d'atorvastatine 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg²² ou d'une délivrance de l'association fixe LIPTRUZET (ézétimibe/atorvastatine)²³.

Ainsi, selon les données de remboursement en ville du DCIR de 2019, le nombre de patients ayant eu au moins une de ces associations libres ou fixes a été de 313 395.

La fraction de patients déjà contrôlés par les deux molécules prises de façon concomitante (indication de l'AMM), et donc susceptibles de recevoir l'association fixe RESELIP (ézétimibe/atorvastatine), ne peut être identifiée dans la base de données de l'Assurance Maladie.

En conclusion, la population cible de RESELIP (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg et 10 mg/80 mg) peut être estimée à un maximum de 313 400 patients.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

²² Les co-délivrances prises en compte ont été les associations libres d'ézétimibe 10 mg (code ATC : C10AX09) + atorvastatine (code ATC : C10AA05) durant l'année 2019.

²³ Code ATC : C10BA05

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 4 novembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>RESELIP 10 mg/10 mg, comprimé</u> Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 127 4 5) Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 302 127 5 2) <u>RESELIP 10 mg/20 mg, comprimé</u> Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 127 6 9) Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 302 127 7 6) <u>RESELIP 10 mg/40 mg, comprimé</u> Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 127 8 3) Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 302 127 9 0) <u>RESELIP 10 mg/80 mg, comprimé</u> Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 128 0 6) Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 302 128 1 3)
Demandeur	LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 3 août 2020 Etat membre de référence : Pays-Bas RESELIP fait l'objet d'un PGR européen (cf. 06.3 Tolérance)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	C10BA05 (Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase en association avec d'autres hypolipémiants)