

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

rosuvastatine/ézétimibe

**SUVREZA 10 mg/10 mg et
20 mg/10 mg,**

comprimé pelliculé

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 18 octobre 2023

- Hypercholestérolémie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) dans le « traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule. »

| | |
|---|--|
| Place dans la stratégie thérapeutique | Chez les adultes ayant une hypercholestérolémie primaire non contrôlée par un traitement optimisé par une statine en monothérapie, l'association à l'ézétimibe est à proposer sous forme libre ou fixe. SUVREZA (association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe) constitue une alternative de 2 ^{ème} intention chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par un traitement par statine en monothérapie à dose maximale tolérée. |
| Service médical rendu (SMR) | IMPORTANT |
| Intérêt de santé publique (ISP) | Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Amélioration du Service médical rendu (ASMR) | Pas de progrès dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule. Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration de la supériorité sur la réduction du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe, aux dosages de 20 mg/10 mg et de 40 mg/10 mg, par rapport à la rosuvastatine à la dose maximale tolérée de 40 mg chez les patients à très haut risque cardiovasculaire atteints d'hypercholestérolémie primaire (polygénique ou |

hétérozygote) non contrôlés de manière adéquate par une dose quotidienne stable de 10 ou 20 mg de rosuvastatine ou de statine équivalente ;

- d'un profil de tolérance favorable avec des effets indésirables observés avec l'association fixe conformes à ceux qui sont connus et attendus avec les deux principes actifs pris séparément ;

mais au regard :

- d'une efficacité de l'association de l'ézétimibe à la rosuvastatine qui n'a été démontrée que sur un critère biologique (réduction du taux de LDL-c), l'efficacité en termes de morbi-mortalité n'ayant pas été démontrée à ce jour ;
- d'un besoin médical actuellement couvert par les alternatives disponibles (associations de molécules libres constituant la bithérapie statine/ézétimibe et associations fixes comprenant une statine et l'ézétimibe ayant l'AMM dans l'indication concernée) ;

la Commission considère que SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe), 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg, comprimé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule.

| | |
|---|--|
| <p>Population cible</p> | <p>L'introduction de la spécialité SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) dans la stratégie thérapeutique de l'hypercholestérolémie primaire (non familiale et familiale hétérozygote) ne semble pas de nature à modifier la population cible des patients qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule, soit au minimum 500 000 patients.</p> |
| <p>Demande de données</p> | <p>Sans objet</p> |
| <p>Recommandations particulières</p> | |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 4 |
| 2. Environnement médical | 6 |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée | 6 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 6 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 9 |
| 3. Synthèse des données | 9 |
| 3.1 Données disponibles | 9 |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité de l'étude LPS15021 | 10 |
| 3.3 Profil de tolérance | 16 |
| 3.4 Modification du parcours de soins | 18 |
| 3.5 Programme d'études | 18 |
| 4. Discussion | 18 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 19 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 19 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 19 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 19 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 20 |
| 5.5 Population cible | 21 |
| 5.6 Autres recommandations de la Commission | 21 |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2023

1. Contexte

| | |
|--|--|
| Résumé du motif d'évaluation | Extension d'indication |
| DCI (code ATC) Présentations concernées | rosuvastatine / ézétimibe (code ATC : C10BA06) SUVREZA 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé <ul style="list-style-type: none">– plaquettes OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 30 comprimés (CIP : 34009 301 763 7 5)– plaquettes OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 90 comprimés (CIP : 34009 301 763 8 2) SUVREZA 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé <ul style="list-style-type: none">– plaquettes OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 30 comprimés (CIP : 34009 301 763 9 9)– plaquettes OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 90 comprimés (CIP : 34009 301 764 0 5) |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP) |
| Laboratoire | SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Exploitant) |
| Indication concernée par l'évaluation | Indication de l'AMM : « SUVREZA est une association à dose fixe indiquée en complément du régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule. » Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « Traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule. » Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription chez les patients ayant une l'hypercholestérolémie familiale homozygote. |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché) | Date initiale : 29/03/2019 (procédure décentralisée) dans l'indication suivante : « SUVREZA est une association à dose fixe indiquée en traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses, mais en tant que produits distincts , en complément du régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote ». Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none">– 08/04/2022 : « SUVREZA est une association à dose fixe indiquée dans le traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses, mais en tant que produits distincts, pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladie coronarienne et ayant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA). » |

| | |
|--|--|
| | <p>– 27/01/2023 : « SUVREZA est une association à dose fixe indiquée en complément du régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote chez les patients adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule • qui sont contrôlés de manière adéquate par la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses que dans l'association fixe, mais sous forme de produits distincts. » <p>PGR dans le cadre de l'AMM.</p> |
| Conditions et statuts | <p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>– Liste I</p> |
| Posologie dans l'indication évaluée | <p>La dose recommandée est d'un comprimé de SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) une fois par jour.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p> |
| Classe pharmacothérapeutique | <p>Il s'agit d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (rosuvastatine) en association avec un autre modificateur des lipides (ézétimibe).</p> |
| Information au niveau international | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en Europe : l'extension d'indication a été approuvée dans les pays suivants : Belgique, Irlande, Norvège, Allemagne, Espagne. Les procédures pour l'obtention de la prise en charge sont en cours. L'extension d'indication a été soumise mais n'est pas encore approuvée à date dans les pays suivants : Hongrie, Bulgarie, République Tchèque, Chypre, Danemark, Grèce, Croatie, Italie, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Slovaquie ; – aux Etats-Unis : il n'y a pas d'AMM. |
| Autres indications de l'AMM | <p>SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) est également indiqué chez les adultes qui sont contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses que dans l'association fixe, mais sous forme de produits distincts :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote ; – pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladie coronarienne et ayant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA). |
| Rappel des évaluations précédentes | <p>La CT a déjà évalué SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) dans l'indication suivante « chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses, mais en tant que produits distincts, en complément du régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs aux mêmes doses. (Avis du 04/09/2019¹).</p> <p>À noter qu'à ce jour le laboratoire n'a pas fait de demande de remboursement dans l'indication suivante : « chez les adultes qui sont contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux</p> |

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence pour la spécialité SUVREZA du 04/09/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17768_SUVREZA_PIS_INS_Avis2_CT17768.pdf

| | |
|-------------------------------------|--|
| | mêmes doses que dans l'association fixe, mais sous forme de produits distincts pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladie coronarienne et ayant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA) ». |
| Évaluation par la Commission | <ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 18 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non |

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'hypercholestérolémie est un trouble du métabolisme lipidique qui se caractérise par des taux de cholestérol, de triglycérides ou de lipoprotéines anormalement élevés dans le sang. Les hypercholestérolémies primaires sont les conséquences de mutations des gènes qui sont impliqués dans l'élimination des LDL par le foie. On distingue :

- l'hypercholestérolémie polygénique (non familiale), forme la moins sévère, qui représente la très large majorité des hypercholestérolémies primaires et dont la physiopathologie est encore méconnue, associant probablement des facteurs diététiques et génétiques ;
- l'hypercholestérolémie familiale qui est une dyslipidémie héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c entraînant à long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'hypercholestérolémie constitue un facteur de risque cardiovasculaire majeur pouvant entraîner des complications graves : cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou artériopathies périphériques.

Épidémiologie

Les hypercholestérolémies polygéniques (non familiales) représentent la très large majorité des hypercholestérolémies primaires et concerneraient environ 30 % de la population en France². En ce qui concerne les formes génétiques, la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) serait comprise entre 1/200 et 1/250 et l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est plus rare avec une prévalence estimée entre 1/160 000 et 1/320 000³.

2.2 Prise en charge actuelle³

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.

² C. Lecoffre, A.-L. Perrine, V. Olié, Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes en France en 2015. Étude Esteban. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, Volume 66, Supplement 1, 2018, Page S8, ISSN 0398-7620.

³ Mach F, Baigent C, Catapano A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.

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

En prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires, les statines sont recommandées en première intention de traitement médicamenteux. Il est recommandé d'utiliser une statine de forte intensité jusqu'à la plus forte dose tolérée pour atteindre les objectifs fixés pour chaque niveau de risque cardiovasculaire. Une autre statine peut être utilisée en cas d'intolérance.

Si les objectifs ne sont pas atteints avec la dose maximale tolérée d'une statine, l'association avec l'ézétimibe est recommandée. L'ajout d'un séquestrant biliaire (cholestyramine) est évoquée comme alternative mais la recommandation de faible niveau de preuve et sa tolérance digestive très médiocre font que cette molécule n'est quasiment plus utilisée.

Si l'ajout de l'ézétimibe à une statine à une dose maximale tolérée, ne permet pas d'atteindre l'objectif de LDL-C, **l'addition d'un anti-PCSK9 est recommandée uniquement chez les patients à très haut-risque cardiovasculaire :**

- en prévention secondaire en cas d'hypercholestérolémie familiale ou non ;
- en prévention primaire avec un autre facteur de risque majeur en cas d'hypercholestérolémie familiale.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) dans l'indication AMM évaluée sont les traitements indiqués dans l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- les associations de molécules libres constituant la bithérapie statine/ézétimibe :
 - statines : simvastatine (ZOCOR et ses génériques), pravastatine (VASTEN et ses génériques), fluvastatine (LESCOL et ses génériques), atorvastatine (TAHOR et ses génériques) ou rosuvastatine (CRESTOR et ses génériques) ;
 - ézétimibe : EZETROL et ses génériques ;

les associations fixes comprenant une statine et l'ézétimibe ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation (voir

- Tableau 1) :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication de l'AMM | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|---|---|-----------------------------|-----------|---|
| statine + ézétimibe | | | | |
| LIPTRUZET (atorvastatine/ézétimibe) MSD France | Hypercholestérolémie LIPTRUZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée : <ul style="list-style-type: none"> – patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, – patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) LIPTRUZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérèse des LDL) ; [...]. | 18/02/2015 (Inscription) | Important | ASMR V par rapport à la prise séparée des deux principes actifs aux mêmes doses |
| INEGY (simvastatine/ézétimibe) Organon | Hypercholestérolémie INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée : <ul style="list-style-type: none"> – patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, – patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL). | 25/11/2015 (RI) | Important | ASMR V par rapport à la prise séparée des deux principes actifs |

D'après les recommandations européennes en vigueur⁴, si les objectifs ne sont pas atteints dans le traitement de l'hypercholestérolémie avec une dose maximale tolérée de statine, l'association avec l'ézétimibe est recommandée. L'ajout de la cholestyramine (QUESTRAN) est évoqué comme alternative mais la recommandation de faible niveau de preuve et sa tolérance digestive très médiocre font que cette molécule n'est quasiment plus utilisée. Par ailleurs, les fibrates (bézafibrate [BEFIZAL], ciprofibrate [LIPANOR et ses génériques] et fénofibrate [LIPANTHYL et ses génériques]) sont utilisés de préférence dans les dyslipidémies mixtes avec élévation des LDL-c et des triglycérides et diminution du HDL-c plutôt que dans l'hypercholestérolémie pure. **Par conséquent, les fibrates et la cholestyramine ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation car ils ne sont pas utilisés en pratique clinique au même niveau de la stratégie thérapeutique.**

Par ailleurs, il est à noter que les 4 autres associations fixes à base de statine + ézétimibe disponibles en France à ce jour (RESELIP et JUNALIZA [atorvastatine/ézétimibe] et TWICOR et LIPOROSA [rosuvastatine/ézétimibe]) n'ont pas l'AMM dans l'indication évaluée dans le présent avis ; ils sont uniquement indiquées en traitement de substitution chez les patients déjà adéquatement contrôlés

⁴ Mach F, Baigent C, Catapano A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.

avec les molécules prises séparément, de façon concomitante et aux mêmes posologies que dans l'association à doses fixes. **Ces spécialités ne sont donc pas considérées comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.**

→ Traitements non-médicamenteux

Des aphèreses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées chez certains patients avec HF familiale, en association aux médicaments hypolipémiants.

2.3 Couverture du besoin médical

Dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule, le besoin médical est donc actuellement couvert par les alternatives disponibles (associations de molécules libres constituant la bithérapie statine/ézétimibe et associations fixes comprenant une statine et l'ézétimibe ayant l'AMM dans cette indication).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) repose sur une **étude de phase III (LPS15021 / EudraCT 2016-004556-30)⁵ comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe versus l'intensification de la dose de rosuvastatine en termes de réduction du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire à haut risque (HR) et très haut risque (THR) cardiovasculaire, non contrôlés par une dose stable de statine.**

A l'appui de sa demande, le laboratoire a également fourni :

- des données de la littérature concernant les propriétés et l'évaluation de l'efficacité de la rosuvastatine qui ne seront pas détaillées dans cet avis car déjà présentées dans l'avis de la Commission relatif à l'examen de la spécialité CRESTOR (rosuvastatine)⁶ ;
- les données d'une étude de bioéquivalence (étude ZNV-P5-545) entre l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe et les composés pris séparément dans le but de comparer le taux et le niveau d'absorption de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe 40 mg/10 mg, comprimé pelliculé (test), par rapport à de l'ézétimibe 10 mg (EZETROL) co-administré avec la rosuvastatine 40 mg comprimés (CRESTOR). Ces résultats de pharmacocinétique ne seront pas détaillés dans cet avis ; il est à noter que la bioéquivalence entre l'association fixe test (rosuvastatine/ézétimibe 40 mg/10 mg comprimé pelliculé) et le traitement de référence a été conclue, avec un profil de tolérance général favorable sans événement inattendu. Les conditions des recommandations de l'EMA sur la recherche de bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr) ayant été remplies pour appliquer les critères de dérogation pour les

⁵ Catapano AL, Vrablik M, Karpov Y et al. A Phase 3 Randomized Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of New-Formulation Zenon (Rosuvastatin/Ezetimibe Fixed-Dose Combination) in Primary Hypercholesterolemia Inadequately Controlled by Statins. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2022 Jan-Dec;27:10742484221138284. doi: 10.1177/10742484221138284. PMID: 36420979.

⁶ HAS – Avis de la Commission de la Transparence du 20 février 2019 relatif au renouvellement d'inscription de la spécialité CRESTOR. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912397/fr/crestor-rosuvastatine-calcique

concentrations inférieures, cela a permis l'extrapolation des résultats de l'étude ZNV-P5-545 aux dosages 10mg/20 mg et 10mg/10mg ;

- des données de la littérature concernant l'évaluation de l'efficacité de l'ajout ézétimibe par rapport au doublement de la dose de statine ou la poursuite de la statine à la même dose. Ces données issues essentiellement de méta-analyses ne seront pas détaillées dans cet avis car elles ont déjà été présentées dans l'avis de la Commission relatif à l'examen de la spécialité EZETROL (ézétimibe)⁷.

3.2 Synthèse des données d'efficacité de l'étude LPS15021

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III (LPS15021 / EudraCT 2016-004556-30) comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe (10 mg/10 mg, 20mg/10 mg ou 40 mg/10 mg) *versus* l'intensification de la dose de rosuvastatine (20 ou 40 mg) en termes de réduction du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire à haut risque (HR) et très haut risque (THR) cardio-vasculaire, non contrôlés de manière adéquate par une dose quotidienne stable de 10 ou 20 mg de rosuvastatine ou de statine équivalente, sans autre traitement hypolipémiant.

Pour rappel, le dosage 40 mg/10 mg évalué dans cette étude est non compris dans l'AMM de la spécialité SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe).

Les patients inclus dans l'étude étaient atteints d'hypercholestérolémie primaire avec un risque cardio-vasculaire (haut risque [HR] ou très haut risque [THR]) défini notamment par la présence d'une comorbidité cardiovasculaire associée (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, diabète...), par les taux de LDL-c avant la phase de « run-in » et au moment de la randomisation, et par le jugement clinique de l'investigateur.

Il est à noter que les patients avec une hypercholestérolémie familiale homozygote étaient exclus de l'étude. Les patients avec un angor instable, des antécédents de revascularisation myocardique, de pontage aorto-coronarien ou d'accident vasculaire cérébral étaient également exclus.

L'étude a duré environ 16 semaines et comportait plusieurs phases successives (voir Figure 1) :

- **une phase de sélection (jusqu'à 2 semaines)** avec une visite de sélection (V1) entre les semaines S-8 et S-6 pour inclure :
 - **des patients à HR (groupe 1)** qui recevaient une dose stable soit de rosuvastatine 10 mg, soit de simvastatine 80 mg ou atorvastatine 40 mg, sans autre traitement hypolipémiant, depuis au moins 6 semaines avant la visite de sélection,
 - **et des patients à THR (groupe 2)** qui recevaient une dose stable soit de rosuvastatine 20 mg, soit d'atorvastatine 80 mg, sans autre traitement hypolipémiant, depuis au moins 6 semaines avant la visite de sélection ;
- **une phase de « run-in » en ouvert (de 6 semaines)** entre la visite V2 à S-6 et la visite de qualification V3 à S-1, les patients étaient éligibles à cette phase selon le taux de LDL-c à la V1 (voir Figure 1). La dose de rosuvastatine était choisie dans cette phase selon le niveau de risque cardiovasculaire :
 - pour les patients à HR (groupe 1) : rosuvastatine 10 mg,
 - pour les patients à THR (groupe 2) : rosuvastatine 20 mg ;

⁷ HAS – Avis de la Commission de la Transparence du 20 novembre 2019 relatif au renouvellement d'inscription de la spécialité EZETROL. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3122523/fr/ezetrol-ezetimibe

- une phase randomisée en double aveugle (de 6 semaines) avec une visite de randomisation V4 à S0 et une visite de fin de traitement V5 à S+6. L'éligibilité pour cette phase était selon le taux de LDL-c à la visite de qualification V3 à S-1 (voir Figure 1) ;
- une phase de suivi de tolérance (de 2 semaines) jusqu'à la visite de fin d'étude V6 à S+8.

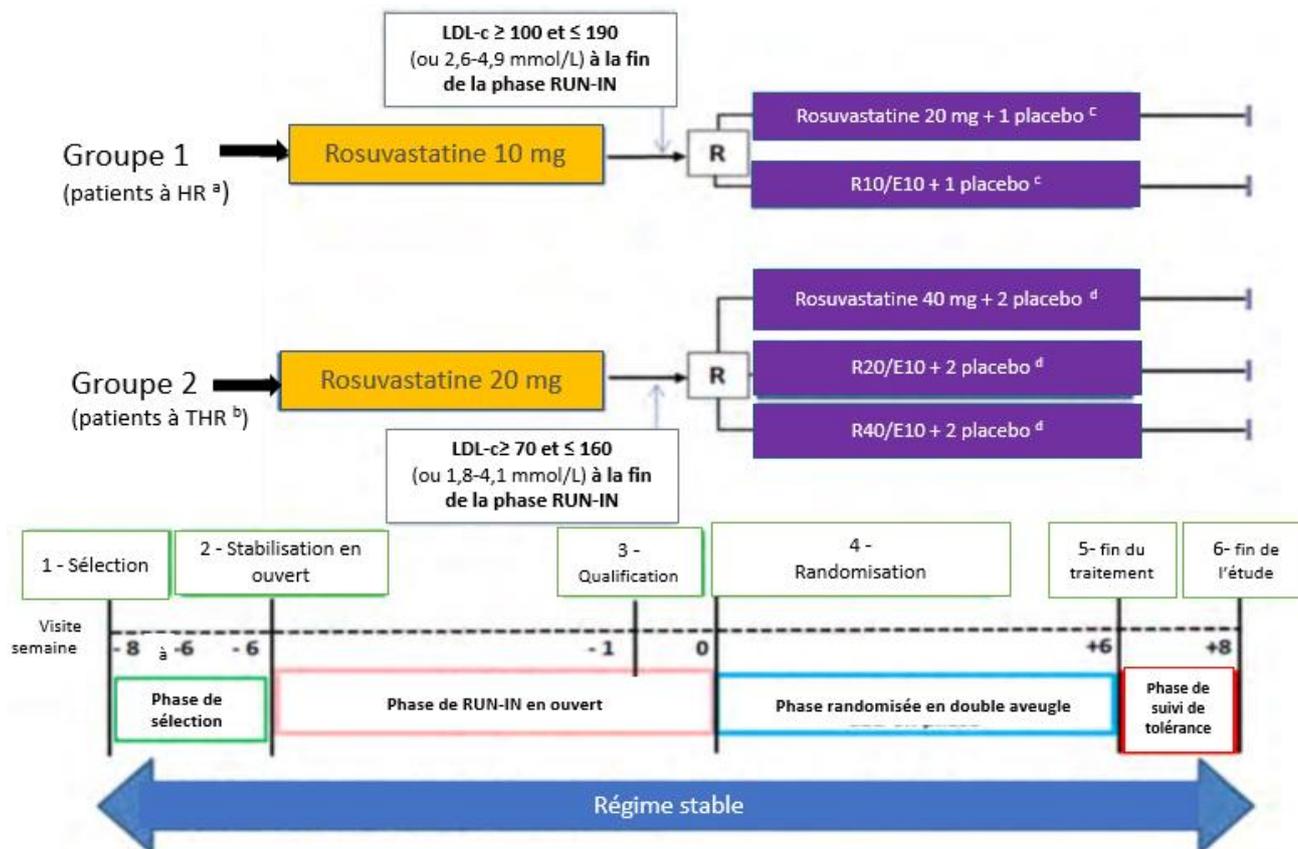


Figure 1 - Schéma de l'étude LPS15021

- Groupe 1 = patients à haut risque (HR) cardiovasculaire non contrôlés, défini au moment de la sélection par :
 - un taux de LDL-c ≥ 100 mg/dL (2,6 mmol/L) et ≤ 190 mg/dL (4,9 mmol/L) avec une dose journalière stable de R10 depuis au moins 6 semaines avant la visite de sélection, sans autre traitement hypolipémiant,
 - un taux de LDL-c ≥ 120 mg/dL (3,1 mmol/L) et ≤ 190 mg/dL (4,9 mmol/L) avec une dose journalière stable de simvastatine 80 mg ou atorvastatine 40 mg depuis au moins 6 semaines avant la visite de sélection, sans autre traitement hypolipémiant,
- Groupe 2 = patients à très haut risque (THR) cardiovasculaire non contrôlés, défini au moment de la sélection par :
 - un taux de LDL-c ≥ 70 mg/dL (1,8 mmol/L) et ≤ 160 mg/dL (4,1 mmol/L) avec une dose journalière stable de R20 depuis au moins 6 semaines avant la visite de sélection, sans autre traitement hypolipémiant,
 - un taux de LDL-c ≥ 90 mg/dL (2,3 mmol/L) et ≤ 160 mg/dL (4,1 mmol/L) avec une dose journalière stable d'atorvastatine 80 mg depuis au moins 6 semaines avant la visite de sélection, sans autre traitement hypolipémiant
- Placebo correspondant à R10/E10 ou rosuvastatine 20 mg
- Placebo correspondant à R20/E10 ou R40/E10 ou rosuvastatine 20 mg

L'étude a débuté le 25/10/2018 (1^{er} patient inclus) et l'extraction des données pour l'analyse principale a eu lieu le 04/03/2021.

Traitements reçus

Dans le groupe des patients à HR (groupe 1, n = 208), les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- groupe « R10/E10 » (association fixe rosuvastatine 10 mg + ézétimibe 10 mg) (n = 104) : rosuvastatine 10 mg/ézétimibe 10 mg en association fixe, comprimé pelliculé, une fois par jour per os pendant 6 semaines (avec une gélule placebo associée) ;

- **groupe « R20 »** (intensification de la dose de rosuvastatine) (n = 104) : rosuvastatine 20 mg, gélule, une fois par jour en monothérapie per os pendant 6 semaines (avec un comprimé placebo associé).

Dans le groupe des patients à THR (groupe 2, n = 244), les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir :

- **groupe « R20/E10 »** (association fixe rosuvastatine 20 mg + ézétimibe 10 mg) (n = 82) : rosuvastatine 20 mg/ézétimibe 10 mg en association fixe, comprimé pelliculé, une fois par jour per os pendant 6 semaines (avec une gélule placebo associée) ;
- **groupe « R40/E10 »** (association fixe rosuvastatine 40 mg + ézétimibe 10 mg) (n = 79) : rosuvastatine 40 mg/ézétimibe 10 mg en association fixe, comprimé pelliculé, une fois par jour per os pendant 6 semaines (avec une gélule placebo associée). **Il est à noter que le dosage 40 mg/10 mg n'est pas compris dans l'AMM de la spécialité SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) ;**
- **groupe « R40 »** (intensification de la dose de rosuvastatine) (n = 83) : rosuvastatine 40 mg une fois par jour en monothérapie per os pendant 6 semaines (avec un comprimé placebo associé) ;

Tout autre traitement hypolipémiant était interdit.

La randomisation a été stratifiée selon le niveau de risque cardiovasculaire (haut risque « HR » ou très haut risque « THR ») et selon le pays. Il est à noter que les strates HR et THR étaient indépendantes (le fait d'arrêter la procédure dans une strate n'a pas eu d'impact sur l'autre strate).

Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal a été la réduction du taux (en %) du LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation sur la population ITT modifiée. La population ITT modifiée (ITTm) était la population randomisée analysée selon le traitement attribué par la randomisation avec un critère de jugement principal d'efficacité évaluable (c'est à dire lorsque les taux de LDL-c étaient disponibles à la randomisation et à la semaine 6). Pour ce critère de jugement principal, des comparaisons par paires ont été réalisées :

- pour la strate HR : groupe R10/E10 *versus* groupe R20,
- pour la strate THR : groupe R40/E10 *versus* groupe R40 et groupe R20/E10 *versus* groupe R40.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha sur la population ITTm ont été :

- la réduction du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation chez les patients des groupes R10/E10 et R20/E10, c'est-à-dire le bénéfice obtenu par l'ajout de l'ézétimibe à la rosuvastatine à la même dose que celle reçue lors de la phase de « run-in » (critère de jugement secondaire hiérarchisé n° 1) ;
- la proportion de patients atteignant les valeurs cibles lipidiques à la semaine 6 (critère de jugement secondaire hiérarchisé n°2) :
 - LDL-c < 100 mg/dL (2,6 mmol/L) à la semaine 6 pour les patients à HR,
 - LDL-c < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) à la semaine 6 pour les patients à THR ;
- la variation des autres paramètres lipidiques après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation : cholestérol total calculé (C-total), lipoprotéines de haute densité (HDL-c), et triglycéride (TG) (critères de jugement secondaires hiérarchisés n° 3 et 4).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Un total de 452 patients a été randomisé :

- **208 patients dans la strate HR** : 104 patients dans le groupe R10/E10 et 104 patients dans le groupe R20 ;
- **244 patients dans la strate THR** : 82 patients dans le groupe R20/E10, 79 patients dans le groupe R40/E10 et 83 patients dans le groupe R40.

Dans la strate HR, 2 patients du groupe R20 ont arrêté précocement le traitement (le motif était la survenue d'un EI pour les 2 cas). Aucun des patients du groupe R10/E10 n'a arrêté le traitement. Dans la strate THR, 7 patients ont arrêté le traitement précocement : 2 patients du groupe R20/E10, 4 patients du groupe R40/E10 et 1 patient du groupe R40. Le motif d'arrêt du traitement a été la survenue d'un EI pour 5 patients ; les 2 autres motifs n'ont pas été précisés.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les groupes au sein de chacune des strates :

- **strate des patients à HR** : les patients étaient âgés en moyenne d'environ 57 ans (min-max : 18 à 81 ans selon le groupe de traitement) avec une majorité de femmes (59,6 à 66,3 %). Environ 80% des patients étaient en surpoids ou obèses. L'ancienneté de l'hypercholestérolémie était en médiane de 2 à 3 ans selon le groupe de traitement (min-max : 0,2 à 30,0 ans). Tous les patients avaient reçu antérieurement une statine (aucun n'en avait reçu plus d'une). À l'inclusion, la durée du traitement antérieur par statine sans interruption était en moyenne d'environ 2 ans. La comorbidité cardiovasculaire la plus fréquemment associée (> 10 %) était l'hypertension artérielle (83,7 %), l'insuffisance cardiaque (25 %) et le diabète (22,6 %) ;
- **strate des patients à THR** : les patients étaient âgés en moyenne de 59 à 63 ans (min-max : 24 à 84 ans selon le groupe de traitement) avec une majorité d'hommes (50,6 à 62,2 %). Environ 80 % des patients étaient en surpoids ou obèses. L'ancienneté de l'hypercholestérolémie était en médiane de 4 à 5 ans selon le groupe de traitement (min-max : 0,1 à 30,0 ans). La majorité des patients (95,1 à 97,6 % selon le groupe) avaient reçu antérieurement une statine, les autres (2,4 à 4,9 %) ayant reçu 2 statines (aucun patient n'en avait reçu plus de 2). À l'inclusion, la durée du traitement antérieur par statine sans interruption était en moyenne d'environ 3 ans. La comorbidité cardiovasculaire la plus fréquemment associée (> 10 %) était l'hypertension artérielle (81,1 %), l'infarctus du myocarde (45,1 %), le diabète (39,8 %), l'insuffisance cardiaque (25 %) et les antécédents familiaux de maladie coronaire artérielle (21,3 %).

Résultats sur le critère de jugement principal

Les résultats concernant la réduction du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation (population ITTm) pour les 2 strates (HR et THR) sont présentés dans le

Tableau 2 :

Tableau 2 – Étude LPS15021 : résultats sur le taux de réduction du LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation (critère de jugement principal, population ITTm)

| Strates de patients | HR | | THR | | |
|---|-------------------|---------------|-------------------|-------------------|---------------|
| | R10/E10 (N=97) | R20 (N=97) | R20/E10 (N=79) | R40/E10 (N=78) | R40 (N=78) |
| Taux de LDL-c à la randomisation (mg/dL) | | | | | |
| Moyenne (ET) | 123,6 (30,4) | 120,7 (31,0) | 101,1 (22,2) | 93,5 (23,9) | 94,6 (25,3) |
| Médiane | 122,0 | 119,0 | 97,0 | 90,5 | 90,0 |
| (Min-Max) | (53-199) | (52-223) | (40-152) | (51-152) | (52-176) |

| Strates de patients | HR | | THR | | |
|-------------------------------|-------------------|---------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Critère de jugement principal | R10/E10 (N=97) | R20 (N=97) | R20/E10 (N=79) | R40/E10 (N=78) | R40 (N=78) |

Comparaison R10/E10 vs R20 (strate HR)

| Taux de réduction du LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation | | | | | |
|--|-----------------|-----------------|---|--|--|
| N | 97 | 97 | - | | |
| Moyenne des moindres carrés MC (ET) | -27,0 (4,1) | -21,8 (4,3) | | | |
| IC95% | [-35,2 ; -18,9] | [-30,2 ; -13,4] | | | |
| Différence des moyennes des MC (ES) | -5,2 (5,1) | | | | |
| IC95% | [-15,2 ; 4,8] | | | | |
| p | 0,306 | | | | |

Comparaison R40/E10 vs R40 (strate THR)

| Taux de réduction du LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation | | | | | |
|--|---|---|-----------------|----------------|--|
| N | - | - | 78 | 78 | |
| Moyenne des moindres carrés MC (ES) | | | -34,3 (3,7) | -14,6 (3,6) | |
| IC95% | | | [-41,5 ; -27,0] | [-21,8 ; -7,5] | |
| Différence des moyennes des MC (ES) | | | -19,7 (5,0) | | |
| IC95% | | | [-29,5 ; -9,8] | | |
| p | | | <0,001* | | |

Comparaison R20/E10 vs R40 (strate THR)

| Taux de réduction du LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation | | | | | |
|--|---|-----------------|----------------|----------------|--|
| N | - | 79 | - | 78 | |
| Moyenne des moindres carrés MC (ES) | | -26,9 (3,6) | | -14,6 (3,6) | |
| IC95% | | [-34,0 ; -19,8] | | [-21,8 ; -7,5] | |
| Différence des moyennes des MC (ES) | | | -12,3 (5,0) | | |
| IC95% | | | [-22,1 ; -2,4] | | |
| p | | | 0,015* | | |

ET = écart-type ; ES = erreur standard

→ Patients à HR

La supériorité de l'association fixe rosuvastatine 10 mg/ézétimibe 10 mg (R10/E10) versus la rosuvastatine 20 mg (R20) n'a pas pu être démontrée (différence moyenne des moindres carrés sur le taux de réduction du LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation de -5,20 % (IC_{95%} [-15,2 % ; 4,8 %] ; p = 0,306).

Il est à noter qu'après exclusion des données aberrantes d'un patient du groupe R10/E10, la différence de variation en pourcentage du LDL-C entre les bras de traitement R10/E10 versus R20 était de -8,84 % (données post-hoc).

→ Patients à THR

La supériorité de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe (R40/E10 et R20/E10) versus la rosuvastatine 40 mg (R40) a été démontrée sur la réduction du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation avec des différences moyennes des moindres carrés :

- de -19,7% (IC_{95%} [-29,5 ; -9,8] ; p < 0,001) pour la comparaison R40/E10 *versus* R40 (**dosage 40 mg/10 mg non compris dans l'AMM de la spécialité SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe)**),
- et de -12,3% (IC_{95%} [-22,1 ; -2,4] ; p = 0,015) pour la comparaison R20/E10 *versus* R40.

Les résultats des analyses de sensibilité sont cohérents avec ceux obtenus lors de l'analyse principale.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

→ Patients à HR

La non-significativité statistique sur le critère de jugement principal de la strate des patients à HR a conduit à l'interruption de la séquence hiérarchique. Ainsi, les critères de jugement secondaires concernant cette strate sont considérés comme exploratoires et ne sont pas présentés dans cet avis.

→ Patients à THR

- *Taux de réduction du LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation chez les patients des groupes R20/E10 (critère de jugement secondaire hiérarchisé n°1)*

Une réduction statistiquement significative du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation a été démontré avec l'ajout de l'ézétimibe 10 mg au traitement par rosuvastatine 20 mg chez les patients à THR non contrôlés par rosuvastatine 20 mg seule, avec une différence moyenne de -29,3 % (IC_{95%} [-36,8 ; -21,7] ; p < 0,001).

- *Proportion de patients atteignant les valeurs cibles lipidiques à la semaine 6 (critère de jugement secondaire hiérarchisé n°2)*

La proportion de patients à THR atteignant la valeur cible lipidique prédéfinie au protocole, à savoir un taux de LDL-c < 70 mg/dL à la semaine 6, a été **significativement plus élevée** :

- **dans le groupe R20/E10 (59,5 %) versus le groupe R40 (41,0 %) (OR=3,7 ; IC_{95%} [1,7 ; 8,0] ; p < 0,001) ;**
- **et dans le groupe R40/E10 (76,9 %) versus le groupe R40 (41,0 %) (OR=7,9 ; IC_{95%} [3,4 ; 18,5] ; p < 0,001).** Pour rappel, le dosage 40 mg/10 mg est non compris dans l'AMM de la spécialité SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe).

- *Variation des autres paramètres lipidiques après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation : cholestérol total calculé (C-total), lipoprotéines de haute densité (HDL-c), triglycéride (TG) (critères de jugement secondaires hiérarchisés n°3 et 4)*

Les taux de cholestérol total, HDL-C et triglycérides ont été testés simultanément, conformément à la procédure de test hiérarchisé. **La supériorité de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe sur la monothérapie de rosuvastatine n'a pas pu être démontrée sur les paramètres lipidiques** selon la procédure hiérarchisée.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude LPS15021 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

Dans l'étude LPS15021, la tolérance générale au cours de la phase en double aveugle est rapportée dans le Tableau 3 :

Tableau 3 – Étude LPS15021 : Tolérance générale au cours de la phase en double aveugle selon les strates des patients à haut risque (HR) et des patients à très haut risque (THR) (population de Tolérance en double aveugle)

| Tolérance générale | HR | | THR | | |
|--|--------------------|----------------|-------------------|-------------------|---------------|
| | R10/E10 (N=104) | R20 (N=104) | R20/E10 (N=82) | R40/E10 (N=79) | R40 (N=83) |
| Patient rapportant au moins un EI n (%) | 16 (15,4) | 21 (20,2) | 15 (18,3) | 15 (19,0) | 9 (10,8) |
| Patient rapportant au moins un EI lié au traitement n (%) | 7 (6,7) | 6 (5,8) | 2 (2,4) | 3 (3,8) | 3 (3,6) |
| Patient rapportant au moins un EIG n (%) | 0 | 2 (1,9) | 1 (1,2) | 0 | 0 |
| Patient rapportant au moins un EI conduisant au décès n (%) | 0 | 1 (1,0) | 0 | 0 | 0 |
| Patient rapportant au moins un EI conduisant à l'arrêt prématuré du traitement n (%) | 0 | 2 (1,9) | 2 (2,4) | 3 (3,8) | 0 |

→ Chez les patients à HR

La durée moyenne d'exposition au traitement à l'étude pendant la phase en double aveugle a été similaire dans les deux groupes de traitement (R10/E10 : 42,7 jours et R20 : 42,3 jours). La majorité des patients des deux groupes (99 %) a été traitée pendant plus de 5 semaines.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes de traitement appartenaient à la Classe de Systèmes d'Organes (SOC) des « Affections gastro-intestinales ». Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) ont été des dyspepsies (3,8 %) dans le groupe R10/E10 et des diarrhées (2,9 %) dans le groupe R20. La proportion de patients pour chaque EI était comparable entre les deux groupes de traitement.

Deux cas d'EI graves considérés comme non liés au traitement par l'investigateur ont été rapportés : un cas d'infection COVID-19 et un cas fatal d'embolie pulmonaire survenue à la suite d'une fracture du fémur ayant entraîné une hospitalisation.

→ Chez les patients à THR

La durée moyenne d'exposition au traitement à l'étude pendant la phase en double aveugle a été similaire dans les trois groupes de traitement (R20/E10 : 42,0 jours, R40/R10 : 41,9 jours et R40 : 42,3 jours). La majorité des patients des trois groupes (> 96 %) a été traitée pendant plus de 5 semaines.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les trois groupes de traitement au cours de la phase en double aveugle appartenaient à la Classe de Systèmes d'Organes (SOC) « Infections et infestations ». Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) ont été des :

- pharyngites (2,4 %) et céphalées (2,4%) dans le groupe R20/E10,
- gripes (3,8 %) dans le groupe R40/E10,
- augmentations de CPK (2,4 %) dans le groupe R40.

La proportion de patients pour chaque EI était comparable entre les trois groupes de traitements.

En ce qui concerne les EI graves, un cas de pyélonéphrite chronique a été rapporté, il a été considéré comme non lié au traitement par l'investigateur. Aucun décès n'a été rapporté.

➔ El d'intérêt spécifique

Les El d'intérêt spécifique rapportés dans l'étude LPS15021 sont rapportés dans le Tableau 4 :

Tableau 4 – Étude LPS15021 : nombre de patients ayant rapporté un El d'intérêt spécifique au cours de la phase en double aveugle (population de Tolérance en double aveugle)

| El d'intérêt spécifique | HR | | THR | | |
|---|--------------------|----------------|-------------------|-------------------|---------------|
| | R10/E10 (N=104) | R20 (N=104) | R20/E10 (N=82) | R40/E10 (N=79) | R40 (N=83) |
| Augmentation des CPK > 3 x LNS | 1 (1,0) | 1 (1,0) | 1 (1,2) | 1 (1,3) | 2 (2,4) |
| EIG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| El lié au traitement | 1 (1,0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| El conduisant à l'arrêt prématuré du traitement | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Augmentation des ALAT > 3 x LNS | 0 | 0 | 0 | 1 (1,3) | 1 (1,2) |
| EIG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| El lié au traitement | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| El conduisant à l'arrêt prématuré du traitement | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grossesse | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Surdosage symptomatique | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Le résumé des risques du PGR de SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) (version 1.1, 18/06/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|--|
| Risques importants identifiés | <ul style="list-style-type: none"> – Rhabdomyolyse / Myopathie dont myopathie nécrosante à médiation immunitaire – Fonction hépatique anormale |
| Risques importants potentiels | <ul style="list-style-type: none"> – Aucun |
| Informations manquantes | <ul style="list-style-type: none"> – Aucun |

En dehors des activités de réduction des risques de routine, il n'y a pas d'autre mesure de réduction des risques.

Durant la période couverte par les deux PBRER (*Periodic Benefit Risk Evaluation Report*) fournis par le laboratoire (du 25 juillet 2017 au 24 juillet 2021), et depuis le dernier PBRER, 4 nouveaux risques ont été identifiés :

- exercice physique intense comme facteur prédisposant à la myopathie et à la rhabdomyolyse,
- interaction avec le ticagrelor entraînant une rhabdomyolyse,
- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Ces 3 risques concernent la rosuvastatine.

- myasthénie grave.

Ce risque concerne l'association ézétimibe/rosuvastatine et la rosuvastatine seule.

D'après les recommandations du PRAC, il a été demandé d'ajouter la myasthénie grave ainsi que la sclérose latérale amyotrophique à la liste des risques potentiels importants de l'association fixe ézétimibe/rosuvastatine.

Les événements indésirables faisant l'objet d'un suivi à ce jour pour l'association fixe ézétimibe/rosuvastatine sont : cataracte, myasthénie grave, pemphigoïde bulleuse, carcinome à cellules

de Merkel et cancer cutané non-mélanome, éruptions lichénoïdes, sclérose latérale amyotrophique, interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase (DPP4) entraînant une rhabdomyolyse.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours pour SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe).

4. Discussion

Au total, **SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe), aux dosages de 20 mg/10 mg (R20/E10) et de 40 mg/10 mg (R40/E10) a démontré** dans une étude randomisée, en double aveugle (étude LPS15021), **sa supériorité par rapport à la rosuvastatine à la dose maximale tolérée de 40 mg (R40) uniquement chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (polygénique ou hétérozygote) à très haut risque cardio-vasculaire (strate THR, n = 244), non contrôlés de manière adéquate par une dose quotidienne stable de 10 ou 20 mg de rosuvastatine ou de statine équivalente :**

- **sur la réduction du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation** (critère de jugement principal) :
 - $\Delta = -12,3\%$ (IC_{95%} [-22,1 ; -2,4] ; p = 0,015) pour la comparaison R20/E10 *versus* R40 ;
 - $\Delta = -19,7\%$ (IC_{95%} [-29,5 ; -9,8] ; p < 0,001) pour la comparaison R40/E10 *versus* R40 (**dosage 40 mg/10 mg non compris dans l'AMM de la spécialité SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe)**) ;
- sur la réduction du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation en ce qui concerne l'ajout de l'ézétimibe 10 mg au traitement par rosuvastatine 20 mg (R20/E10) chez les patients à THR non contrôlés par rosuvastatine 20 mg seule : $\Delta = -29,3\%$ (IC_{95%} [-36,8 ; -21,7] ; p < 0,001) (critère de jugement secondaire hiérarchisé n°1) ;
- sur la proportion de patients atteignant la valeur cible lipidique prédéfinie au protocole, à savoir un taux de LDL-c < 70 mg/dL à la semaine 6, aux dosages de 20 mg/10 mg (R20/E10) et de 40 mg/10 mg (R40/E10) par rapport à la rosuvastatine à la dose maximale tolérée de 40 mg (R40) : 59,5 % dans le groupe R20/E10 *versus* 41,0 % dans le groupe R40 (OR=3,7 ; IC95% [1,7 ; 8,0] ; p < 0,001) et 76,9 % dans le groupe R40/E10 *versus* 41,0 % dans le groupe R40 (OR=7,9 ; IC95% [3,4 ; 18,5] ; p < 0,001) (critère de jugement secondaire hiérarchisé n°2).

Les effets indésirables observés avec l'association fixe sont conformes aux effets indésirables connus et attendus des deux principes actifs pris séparément.

L'étude LPS15021 a donc démontré la supériorité de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe par rapport au maintien de la même dose de statine (pour le dosage R40/E10 - dosage non compris dans l'AMM de SUVREZA [rosuvastatine/ézétimibe]) et par rapport au doublement de la dose de statine (pour le dosage R20/E10) chez les patients à très haut risque cardio-vasculaire atteints d'hypercholestérolémie primaire (polygénique ou hétérozygote).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- **la supériorité de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe aux dosages R20/E10 et R40/E10 sur la monothérapie de rosuvastatine R40 n'a pas pu être démontrée sur les**

paramètres lipidiques (critères de jugement secondaires hiérarchisés n°3 et 4) selon la procédure hiérarchisée chez les patients à THR ;

- **chez les patients à haut risque cardio-vasculaire (strate HR), la supériorité de l'association fixe rosuvastatine 10 mg/ézétimibe 10 mg (R10/E10) versus la rosuvastatine 20 mg (R20) n'a pas pu être démontrée** sur la réduction du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à la randomisation. La non-significativité statistique sur le critère de jugement principal de la strate des patients à HR a ainsi conduit à l'interruption de la séquence de test hiérarchique (critères de jugement secondaires concernant cette strate considérés comme exploratoires et donc non pris en compte dans cet avis) ;
- **les résultats d'efficacité et de tolérance sont limités par la durée de suivi courte de l'étude (6 semaines) ;**
- à l'inclusion, les sujets de l'étude n'étaient pas traités à dose maximale tolérée de statine (ils étaient non contrôlés de manière adéquate par une dose quotidienne stable de 10 ou 20 mg de rosuvastatine ou de statine équivalente), ce qui ne correspond pas en pratique clinique à une population nécessitant un traitement de 2^{ème} intention (statine + ézétimibe) ;
- **l'efficacité en termes de morbi-mortalité n'a pas été démontrée à ce jour.**

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, un effet de SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) est attendu sur le taux de LDL-C, critère biologique, néanmoins, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie reste à démontrer.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Chez les adultes ayant une hypercholestérolémie primaire non contrôlée par un traitement optimisé par une statine en monothérapie, l'association à l'ézétimibe est à proposer sous forme libre ou fixe.

SUVREZA (association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe) constitue une alternative de 2^{ème} intention chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par un traitement par statine en monothérapie à dose maximale tolérée.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.

- Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Néanmoins, il est à noter qu'à ce jour, l'efficacité de l'association rosuvastatine/ézétimibe n'a été démontrée que sur des critères biologiques, aucun bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité n'a été mis en évidence.
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence élevée,
- du besoin médical couvert par les alternatives disponibles,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - avec un impact non démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
 - et l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;

SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) 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 SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe), 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg, comprimé, est important dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) 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 non familiale) chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité sur la réduction du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe, aux dosages de 20 mg/10 mg et de 40 mg/10 mg, par rapport à la rosuvastatine à la dose maximale tolérée de 40 mg chez les patients à très haut risque cardio-vasculaire atteints d'hypercholestérolémie primaire (polygénique ou hétérozygote) non contrôlés de manière adéquate par une dose quotidienne stable de 10 ou 20 mg de rosuvastatine ou de statine équivalente ;
- d'un profil de tolérance favorable avec des effets indésirables observés avec l'association fixe conformes à ceux qui sont connus et attendus avec les deux principes actifs pris séparément ;

mais au regard :

- d'une efficacité de l'association de l'ézétimibe à la rosuvastatine qui n'a été démontrée que sur un critère biologique (réduction du taux de LDL-c), l'efficacité en termes de morbi-mortalité n'ayant pas été démontrée à ce jour ;
- d'un besoin médical actuellement couvert par les alternatives disponibles (associations de molécules libres constituant la bithérapie statine/ézétimibe et associations fixes comprenant une statine et l'ézétimibe ayant l'AMM dans l'indication concernée) ;

la Commission considère que SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez les patients adultes qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule.

5.5 Population cible

La population cible de SUVREZA (rosuvastatine/ézétimibe) dans l'extension d'indication faisant l'objet du présent avis correspond aux patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire (non familiale et familiale hétérozygote) qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule à dose maximale tolérée.

Bien qu'il soit possible d'estimer le nombre de patients atteints d'hypercholestérolémie polygénique (non familiale) qui représente la très large majorité des hypercholestérolémies primaires (environ 30 % de la population en France)⁸, ainsi que le nombre de patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (dont la prévalence serait comprise entre 1/200 et 1/250)⁹ ; aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la proportion de sujets non contrôlés avec une statine seule parmi ces patients n'a été retrouvée.

Toutefois, l'introduction de cette nouvelle spécialité SUVREZA à base d'une association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe dans la stratégie thérapeutique de l'hypercholestérolémie primaire (non familiale et familiale hétérozygote) ne semble pas de nature à modifier la population cible des patients qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule, soit au minimum 500 000 patients¹⁰.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

Il est toutefois à noter que l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe à un dosage de 40 mg/10 mg n'est pas comprise dans l'AMM de SUVREZA or ce dosage peut être recommandé chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires.

⁸ C. Lecoffre, A.-L. Perrine, V. Olié, Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes en France en 2015. Étude Esteban. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, Volume 66, Supplement 1, 2018, Page S8, ISSN 0398-7620.

⁹ Mach F, Baigent C, Catapano A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi:

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18 février 2015 relatif à la spécialité LIPTRUZET. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2024177/fr/liptruzet-ezetimibe/atorvastatine-association-fixe-d-hypocholesterolemiant