

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

atorvastatine/ézétimibe

**JUNALIZA 10 mg/10 mg, 20  
mg/10 mg et 40 mg/10 mg,  
gélule**

Inscription : Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

- Hypolipidémiants en association
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement de JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) dans l'indication de l'AMM :** « en complément d'un régime alimentaire, en traitement de substitution chez les adultes ayant une hypercholestérolémie primaire et adéquatement contrôlés avec les substances actives individuelles administrées de façon concomitante à la même posologie que dans l'association à dose fixe, mais dans des produits séparés ».

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

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Inscription</b>
<b>Précision sur le contexte de la demande</b>	Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités JUNALIZA (atorvastatine / 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 en tant que traitement de substitution chez les adultes déjà contrôlés par atorvastatine et ézétimibe administrés de façon concomitante à la même posologie mais dans des produits séparés.
<b>DCI (code ATC) Présentations concernées</b>	atorvastatine / ézétimibe (code C10BA05) <b>JUNALIZA 10 mg/10 mg, gélule</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– plaquette(s) OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 30 gélule(s) (CIP : 34009 302 666 0 1)</li><li>– plaquette(s) OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 90 gélule(s) (CIP : 34009 302 666 2 5)</li></ul> <b>JUNALIZA 20 mg/10 mg, gélule</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– plaquette(s) OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 30 gélule(s) (CIP : 34009 302 666 3 2)</li><li>– plaquette(s) OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 90 gélule(s) (CIP : 34009 302 666 4 9)</li></ul> <b>JUNALIZA 40 mg/10 mg, gélule</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– plaquette(s) OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 30 gélule(s) (CIP : 34009 302 666 5 6)</li><li>– plaquette(s) OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 90 gélule(s) (CIP : 34009 302 666 6 3)</li></ul> Les spécialités JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) sont disponibles sous trois dosages (10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg) et deux présentations (boîte de 30 ou 90 gélules).
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	LES LABORATOIRES SERVIER (Exploitant)
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM</b> : « en complément d'un régime alimentaire, en traitement de substitution chez les adultes ayant une hypercholestérolémie primaire et adéquatement contrôlés avec les substances actives individuelles administrées de façon concomitante à la même posologie que dans l'association à dose fixe, mais dans des produits séparés. »
<b>AMM</b>	<b>23/12/2022 (procédure de reconnaissance mutuelle)</b> Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> : Liste I
<b>Évaluation par la Commission</b>	– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"><li>• Date d'examen et d'adoption : 19 juillet 2023.</li></ul>

## 2. Compléments d'information

Conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), JUNALIZA (atorvastatine / ézétimibe) est un traitement de substitution et ne convient pas à un traitement initial. L'instauration du traitement ou 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.

JUNALIZA (atorvastatine / ézétimibe) est la troisième association fixe d'atorvastatine et d'ézétimibe, et la septième association fixe de statine et d'ézétimibe ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les associations fixes composées d'une statine et de l'ézétimibe disponibles à ce jour en France sont :

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

Il est à noter que contrairement aux spécialités LIPTRUZET et RESELIP, JUNALIZA ne dispose pas d'une association atorvastatine/ézétimibe au dosage 80 mg/10 mg.

### 2.1 Données disponibles

La substitution de la prise conjointe d'atorvastatine 10, 20 ou 40 mg/jour et d'ézétimibe 10 mg/jour par l'association fixe de ces deux principes actifs aux mêmes doses repose sur la démonstration de la bioéquivalence entre une gélule de l'association fixe atorvastatine/ézétimibe et la prise conjointe aux mêmes doses d'un comprimé pelliculé d'atorvastatine et d'un comprimé d'ézétimibe.

L'évaluation de JUNALIZA (atorvastatine / ézétimibe) repose ainsi sur deux études de pharmacocinétique réalisées chez des volontaires sains :

- une **étude de bioéquivalence** par rapport à la prise de l'association libre des deux principes actifs administrés de façon concomitante (étude ESP-P8-026 / MC-0230) chez 48 hommes à jeun ;
- une **étude d'interaction médicamenteuse** (étude ESP-P9-122 / MC-0249) entre l'atorvastatine 40 mg et l'ézétimibe 10 mg en association libre par rapport à l'administration de chaque médicament seul, lorsqu'ils sont administrés pendant 9 jours chez 43 volontaires sains.

### 2.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 2.2.1 Étude de bioéquivalence MC-0230

Il s'agit d'une étude de phase I de pharmacocinétique, monocentrique, randomisée, croisée dont l'objectif principal était d'évaluer la bioéquivalence entre une prise unique de l'association fixe atorvastatine 40 mg + ézétimibe 10 mg et l'association libre des deux principes actifs administrés de façon concomitante à la même posologie chez 48 volontaires sains de sexe masculins âgés de 18 à 65 ans, dans des conditions de jeûne. Cette étude de bioéquivalence de l'association fixe versus ses mono-composants pris conjointement aux mêmes doses a été réalisée aux doses les plus élevées de l'association fixe atorvastatine/ézétimibe soit 40 mg/10 mg.

Cette étude a démontré la bioéquivalence entre une prise unique de l'association fixe (atorvastatine 40 mg et ézétimibe 10 mg) et l'association libre des deux principes actifs administrés de façon concomitante à la même posologie chez 48 volontaires sains à jeun.

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

### 2.2.2 Étude d'interaction médicamenteuse MC-0249

Il s'agit d'une étude de phase I de pharmacocinétique, monocentrique, randomisée, en ouvert, croisée dont l'objectif principal était d'évaluer une potentielle interaction pharmacocinétique entre l'atorvastatine 40 mg et l'ézétimibe 10 mg à la suite de l'administration concomitante des deux médicaments par rapport à l'administration de chaque médicament seul, lorsqu'ils sont administrés pendant 9 jours chez 43 hommes sains volontaires dans des conditions de jeûne.

Les résultats de cette étude ont montré qu'aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine. Seule la pharmacocinétique de l'ézétimibe libre a été affectée par l'administration concomitante par rapport à la prise d'ézétimibe seul ; cette interaction a toutefois été considérée comme négligeable.

## 2.3 Synthèse des données de tolérance

Lors des études de pharmacocinétique avec JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) chez des volontaires sains adultes (étude de bioéquivalence MC-0230 et étude d'interaction médicamenteuse MC-0249), aucun événement indésirable grave, aucun décès et aucun événement indésirable inattendu n'a été rapporté.

### 2.3.1 Étude de bioéquivalence MC-0230

Un total de 30 effets indésirables a été rapporté par 15 des 48 volontaires sains (31 %) de l'étude de bioéquivalence. Parmi ces 30 effets indésirables, 11 sont survenus après l'administration de l'association fixe JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) et 19 après l'administration de l'association libre. Les céphalées ont été l'effet indésirable le plus fréquent.

### 2.3.2 Étude d'interaction médicamenteuse MC-0249

Un total de 68 effets indésirables a été rapporté par 25 des 43 volontaires sains (58 %) de l'étude d'interaction médicamenteuse. Parmi ces 68 effets indésirables, 32 ont été rapportés durant la période d'administration de JUNALIZA (atorvastatine /ézétimibe), 21 durant la période d'administration de l'atorvastatine et 15 durant la période d'administration de l'ézétimibe. Les céphalées ont été l'effet indésirable le plus fréquent.

### 2.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) (version 2.0, février 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Rhabdomyolyse/ myopathie</li><li>– Fonction hépatique anormale</li><li>– Hypersensibilité</li><li>– Interaction médicamenteuse avec warfarine, autre anticoagulant coumarinique ou fluindione</li></ul>
--------------------------------------	---

	– Interaction médicamenteuse avec la ciclosporine
<b>Risques importants potentiels</b>	– Cholécystite/ lithiase biliaire – Pancréatite – Accident vasculaire cérébral hémorragique – Maladie pulmonaire interstitielle – Diabète récent
<b>Informations manquantes</b>	– Exposition pendant la grossesse et l'allaitement – Utilisation chez les enfants de moins de 18 ans – Exposition chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère

### 3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

#### 3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

##### 3.1.1 Comparateurs médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) sont les autres associations, libres ou fixes, à base d'atorvastatine (10 mg, 20 mg, 40 mg) et d'ézétimibe (10 mg) utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire.

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

Deux autres **associations fixes** contenant de l'atorvastatine et de l'ézétimibe sont à ce jour disponibles en France dans cette indication : LIPTRUZET et RESELIP (cf. tableau ci-dessous).

Les spécialités des **molécules libres** constituant la bithérapie atorvastatine / ézétimibe sont :

- TAHOR (Laboratoire Viartis Santé) et ses génériques : atorvastatine
- EZETROL 10 mg (Laboratoire Organon) et ses génériques : ézétimibe.

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

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>LIPTRUZET</b> (atorvastatine / ézétimibe) Organon	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 actifs aux mêmes doses	Oui
<b>RESELIP</b> (atorvastatine / ézétimibe) Laboratoires Bouchara- Recordati	Oui	RESELIP, 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.	04/11/2020 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à la prise concomitante de ses deux principes actifs aux mêmes posologies	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique ; \*\* : libellé de l'indication thérapeutique remboursable

Les autres associations libres et/ou fixes de deux hypolipémiants autres que la bithérapie atorvastatine/ézétimibe ne peuvent être retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où JUNALIZA (atorvastatine / ézétimibe) est indiqué en tant que traitement de substitution dans l'hypercholestérolémie primaire chez des patients déjà contrôlés par atorvastatine et ézétimibe 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 CCP de JUNALIZA (atorvastatine / ézétimibe).

### 3.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

#### Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) sont les associations d'atorvastatine/ézétimibe fixes (LIPTRUZET et RESELIP) et libres (TAHOR et génériques associés à EZETROL et génériques,) pris aux mêmes posologies.**

## 3.2 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.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Rapport efficacité/effets indésirables : moyen. La bioéquivalence entre l'association fixe de JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) 40 mg/10 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 JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe).
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Les spécialités JUNALIZA, associations fixes d'atorvastatine (10, 20 ou 40 mg) et d'ézétimibe (10 mg) sont, en complément d'un régime alimentaire, des médicaments de deuxième intention indiqués en traitement de substitution chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire déjà contrôlée par l'atorvastatine et l'ézétimibe administrés de façon concomitante à la même posologie.

#### → Intérêt de santé publique

JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à l'association libre d'ézétimibe et d'atorvastatine administrés de façon concomitante à la même posologie.

**La Commission considère que le service médical rendu par JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) est important dans l'indication de l'AMM.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) 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 pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

### 3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association libre d'ézétimibe et d'atorvastatine administrés de façon concomitante à la même posologie.

### 3.4 Population cible

L'introduction de JUNALIZA (atorvastatine/ézétimibe) dans la stratégie thérapeutique de l'hypercholestérolémie primaire n'est pas de nature à modifier la population cible des patients adultes déjà contrôlés par atorvastatine et ézétimibe pris concomitamment et relevant d'un traitement de substitution à la même posologie que dans l'association libre.

### 3.5 Autres recommandations de la Commission

#### → Conditionnements

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