

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

rosuvastatine/ézétimibe

TWICOR 5 mg/10 mg,

comprimé pelliculé

Primo-inscription

Complément de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 15 avril 2026

- Hypercholestérolémie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement en ville et à l'hôpital dans l'indication de l'AMM :****– « Hypercholestérolémie**

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

Pas de progrès de la nouvelle présentation TWICOR 5 mg/10 mg (rosuvastatine/ézétimibe), comprimé pelliculé, par rapport à l'association libre de rosuvastatine et d'ézétimibe administrés de façon concomitante à la même posologie.

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 – Avril 2026

1. Contexte

DCI (code ATC) Présentations concernées (non commercialisées)	rosuvastatine/ézétimibe (C10BA06) TWICOR 5 mg/10 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 303 275 2 4) – plaquette(s) OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 303 275 3 1)
Demandeur	VIATRIS SANTE
Motif de la demande	Inscription : primo-inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Précisions sur la nature de la demande	L'évaluation concerne l'inscription d'un complément de gamme : Cette spécialité d'un nouveau dosage (5 mg/10 mg) est un complément de gamme des spécialités TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe), aux dosages 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé, déjà disponibles. Dans son avis du 15/05/2019 ¹ , la Commission a octroyé à TWICOR 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg (rosuvastatine/ézétimibe), comprimé pelliculé, un service médical rendu important.
Indications de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) visées par la demande	« Hypercholestérolémie TWICOR est indiqué dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en complément d'un régime alimentaire, chez les patients adultes, convenablement contrôlés, en substitution des deux composants pris séparément de façon concomitante aux mêmes doses que dans l'association fixe. »
Périmètre de remboursement sollicité	Indication de l'AMM
Précisions sur l'AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 17/09/2025 Plan de gestion des risques (PGR) : version 5.3, 07/04/2025 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Autres indications de l'AMM	Sans objet pour les présentations TWICOR 5 mg/10 mg (rosuvastatine/ézétimibe) concernées par la présente évaluation.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 15 avril 2026.

2. Complément d'information

Conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), « TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe) n'est pas approprié pour un traitement initial. L'instauration d'un traitement ne doit s'effectuer qu'avec les composants pris séparément et le passage à l'association fixe au dosage approprié n'est

¹ HAS_Avis de la Commission de la Transparence du 15/05/2019_ TWICOR 10mg/10 mg et 20 mg/10 mg (rosuvastatine / ézétimibe). Disponible en ligne : [Microsoft Word - TWICOR_PIS_INS_Avis2_CT17564](#)

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

Compte-tenu des dosages disponibles, les spécialités TWICOR 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg, associations fixes de rosuvastatine et d'ézétimibe, ne sont pas adaptées aux administrations nécessitant 40 mg de rosuvastatine.

2.1 Données disponibles

A l'appui de sa demande d'inscription de la spécialité TWICOR 5 mg/10 mg (rosuvastatine/ézétimibe), le laboratoire a fourni les données :

- d'une étude de pharmacocinétique (SYNCD-018-21), dont l'objectif était de démontrer la bioéquivalence de l'association fixe rosuvastatine/ézétimibe 5 mg/10 mg par rapport à l'association libre des deux principes actifs aux mêmes doses,
- d'une méta-analyse Kang et al. 2024² (issue d'une recherche bibliographique réalisée sur la base de données PubMed³), ayant inclus 7 études contrôlées randomisées comparant l'efficacité et la tolérance de l'association rosuvastatine 5 mg et ézétimibe 10 mg à la rosuvastatine 20 mg sur la réduction des anomalies du bilan lipidique. Seule la publication de l'étude est disponible.

Ces études sont présentées dans la section 2.2 du présent avis.

Le laboratoire a également soumis 2 études d'utilisation en pratique courante (publications), rétrospectives, monocentriques (Italie), chez des patients dyslipidémiques, dont l'objectif était :

- de comparer l'observance, l'atteinte des objectifs lipidiques et les coûts d'une association fixe rosuvastatine/ézétimibe versus une association libre des deux spécialités (Zambon et al. 2024⁴),
- d'évaluer l'impact sur l'observance thérapeutique d'un switch d'une prise séparée de rosuvastatine et ézétimibe pour une combinaison fixe de la bithérapie (Perez de Isla et al. 2024⁵).

Compte-tenu des limites méthodologiques (limites inhérentes à l'utilisation de bases de données administratives et au recueil rétrospectif, représentativité partielle de la population étudiée, absence de discrimination des différentes doses de rosuvastatine administrées, données sur l'observance

² Kang Park JM, Lee SH. Moderate-Intensity Rosuvastatin/Ezetimibe Combination versus Quadruple-Dose Rosuvastatin Monotherapy: A Meta-Analysis and Systemic Review. Yonsei Med J. 2024 Jan;65(1):19-26. <https://doi.org/10.3349/ymj.2023.0285>

³ Selon les données fournies par le laboratoire :

« La recherche bibliographique a été réalisée sur la base de données PubMed avec l'équation suivante : ("rosuvastatin 5 mg" OR "rosuvastatin calcium 5 mg" OR "rosuvastatin"[Mesh]) AND ("ezetimibe 10 mg" OR "ezetimibe"[Mesh]) AND ("combination" OR "fixed combination" OR "free combination" OR "coadministration" OR "combination therapy" OR "adjunctive therapy") AND (compar* OR versus OR vs OR "head to head") AND (Humans[Mesh]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp])). Sur la période comprise entre 2019 (date du dernier avis de CT sur TWICOR) et 2025, 23 publications ont été identifiées. Après analyse, une méta-analyse a été identifiée et retenue (Kang et al. 2024). Les critères d'exclusion des autres études ont été les suivants : Analyses post hoc (n=3), études réalisées sur une population non concernée par l'AMM (n=12), étude comparative ne portant pas sur le dosage demandé (n=1), étude sur une autre statine (n=1), études de bioéquivalence sur des associations fixes de rosuvastatine / ézétimibe hors TWICOR (n=2), études non cliniques/comparatives (n=2), étude pharmacocinétique sur d'autres associations (n=1) »

⁴ Alberto Zambon, Evangelos Liberopoulos, Melania Dovizio, et al. A real-world analysis of adherence, biochemical outcomes, and healthcare costs in patients treated with rosuvastatin/ezetimibe as single-pill combination vs. free combination in Italy, European Heart Journal Open, Volume 4, Issue 5, September 2024, oeae074, <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae074>

⁵ Perez de Isla, L., Liberopoulos, E., Dovizio, M. et al. Differential Adherence to Free and Single-Pill Combination of Rosuvastatin/Ezetimibe: Findings from a Real-World Analysis in Italy. Adv Ther 41, 3407–3418 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02916-8>

recueillies à partir des informations sur la prescription et la délivrance des médicaments, durée limitée de suivi, etc.), ces données ne sont pas décrites dans le présent avis.

2.2 Synthèse des données d'efficacité

2.2.1 Etude de bioéquivalence SYNCD-018-21

Il s'agit d'une étude de pharmacocinétique, randomisée, croisée, ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer la bioéquivalence entre une dose unique de l'association fixe rosuvastatine 5 mg + ézétimibe 10 mg et une dose unique de l'association libre de ces deux principes actifs administrées de façon concomitante à la même posologie chez 48 adultes (hommes) volontaires sains entre 18 et 45 ans (analyse sur 45 adultes).

Le critère de jugement principal a été l'évaluation et la comparaison des paramètres pharmacocinétiques ($C_{\max}$, AUC_{0-t} et AUC_{0-inf}) après prise unique de l'association fixe et de l'association libre rosuvastatine 5 mg/ézétimibe 10 mg. Les moyennes géométriques des moindres carrés des paramètres pharmacocinétiques étudiés ont été calculés sur la base des concentrations plasmatiques de rosuvastatine, d'ézétimibe libre et d'ézétimibe total.

➔ Résultats : La bioéquivalence a été démontrée entre une prise unique de l'association fixe et l'association libre de la rosuvastatine 5 mg et de l'ézétimibe 10 mg administrés de façon concomitante (IC90% calculé pour le rapport association fixe/association libre de la rosuvastatine, de l'ézétimibe libre et de l'ézétimibe total compris entre 80,00 % et 125,00 % pour la $C_{\max}$, AUC_{0-t} et AUC_{0-inf} logarithmiques, permettant de conclure à la bioéquivalence, selon le CSR).

2.2.2 Méta-analyse Kang et al. 2024²

Seule la publication de l'étude a été fournie par le laboratoire. Il s'agit d'une méta-analyse ayant inclus 7 études cliniques randomisées et contrôlées, publiées entre 2011 et 2020, soit 1 948 patients suivis au moins 6 semaines. L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association rosuvastatine 5 mg + ézétimibe 10 mg, versus rosuvastatine 20 mg en monothérapie.

Une requête bibliographique a été réalisée en utilisant les bases de données PubMed, EMBASE, Cochrane, Web of Sciences et SCOPUS. Les études publiées avant le 31/12/2021, évaluant les deux schémas thérapeutiques susmentionnés avec un plan randomisé contrôlé et des données biologiques relatives à l'exploration des anomalies lipidiques (EAL) et/ou données de tolérance disponibles, ont été retenues.

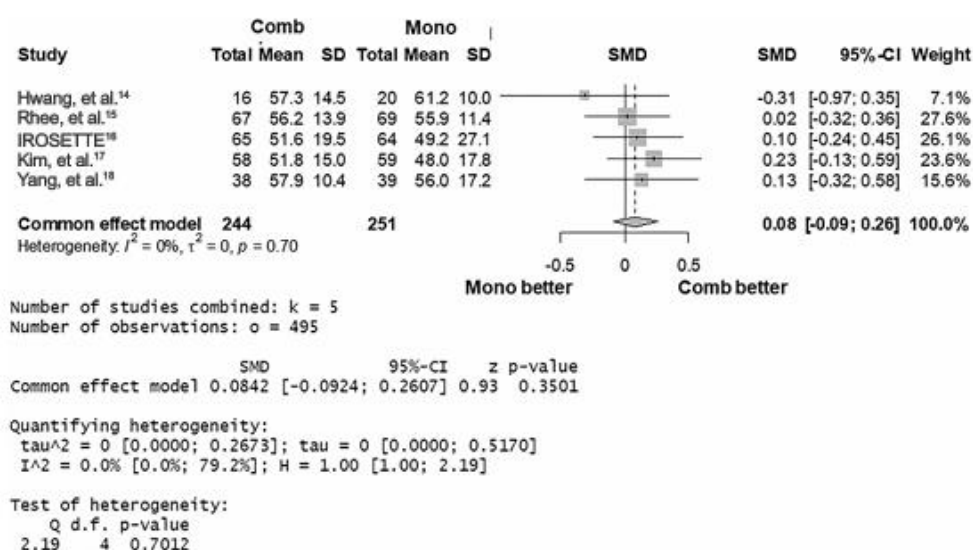
Le critère de jugement principal a été le pourcentage de réduction des taux de LDL-cholestérol (LDL-c). Le critère secondaire a été un composite d'événements indésirables (EI) : EI musculaires, augmentation des CPK > 5 à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et élévation des enzymes hépatiques (> 3 LSN). Les autres critères d'évaluation ont été le pourcentage de réduction du cholestérol total et des triglycérides (TG), le pourcentage d'augmentation du HDL-cholestérol (HDL-c), les EI liés au traitement et tout EI. Une méta-analyse à effets aléatoires a été réalisée en utilisant la méthode REML (*restricted maximum likelihood*). L'hétérogénéité inter-études a été évaluée à l'aide des statistiques τ^2 et I^2 . Les *funnel plots* n'ont pas suggéré de biais de publication.

Parmi les 7 études randomisées et contrôlées, multicentriques, 6 étaient coréennes. La population incluse avait une hypercholestérolémie (au moins 4 études), un risque cardiovasculaire élevé/modérément élevé (2 études), un diabète de type 2 (1 étude) et un syndrome coronarien aigu (1 étude). Le traitement a été maintenu 6-8 semaines, à l'exception de 6 mois pour une étude. Il convient de noter que le schéma thérapeutique en association à l'ézétimibe 10 mg n'était pas exclusivement

rosuvastatine à la posologie de 5 mg (seules 2 études) : la posologie de rosuvastatine a été de 5-20 mg pour 4 études et de 5-10 mg pour 1 étude. La posologie de la rosuvastatine en monothérapie a été exclusivement de 20 mg pour 2 études, de 5-20 mg pour 4 études et 10-20 mg pour 1 étude.

- ➔ Résultats sur le critère de jugement principal (Figure 1) : Sur la base de 5 études ($I^2=0\%$, p pour l'hétérogénéité = 0,70), le pourcentage de réduction de LDL-c ne différait pas significativement entre les groupes (différence moyenne standardisée (SMD) = 0,08, IC95% : [-0,09 ; 0,26], $p=0,35$).
- ➔ Résultats sur les autres critères d'évaluation : Sur la base de 4 études ($I^2=47\%$, p pour l'hétérogénéité = 0,13), le pourcentage de réduction du cholestérol total était significativement plus important dans le groupe rosuvastatine 5 mg/ézétimibe 10 mg versus rosuvastatine 20 mg (SMD = 0,22, IC95% : [0,04 ; 0,41], $p=0,02$). Le pourcentage de réduction de TG ($I^2=89\%$, p pour l'hétérogénéité < 0,01) et le pourcentage d'augmentation de HDL-c ($I^2=0\%$, p pour l'hétérogénéité = 0,85) n'étaient pas différents entre les deux groupes.

Figure 1 : Forest plot, critère de jugement principal : réduction de pourcentage du LDL-c dans les 2 groupes (rosuvastatine/ézétimibe versus rosuvastatine seule). Figure issue de la publication de l'étude².



Abréviations : Comb, schéma combiné (5 mg rosuvastatine/10 mg ézetimibe) ; Mono, schéma en monothérapie (20 mg rosuvastatine) ; SMD, différence moyenne standardisée

La portée des résultats suggérés par cette étude est très limitée compte-tenu d'un nombre d'études et de patients inclus relativement faibles (puissance statistique réduite), d'une durée de suivi courte, de l'approche rétrospective inhérente à la méta-analyse, de la multiplicité non contrôlée des analyses. Aussi, la plupart des études incluses ont évalué des interventions différentes (schéma thérapeutique avec des posologies variables de rosuvastatine), alors que la méta-analyse a évalué un dosage spécifique. La population apparaît hétérogène en termes de prévention. La plupart des études incluses étaient coréennes, limitant la transposabilité à la population française.

Qualité de vie

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

2.3 Synthèse des données de tolérance

2.3.1 Données issues des études évaluées dans le présent dossier

- Etude de bioéquivalence SYNCD-018-21 : 7 EI ont été rapportés chez 4 volontaires sains, tous de gravité « légère » : infection des voies respiratoires supérieures (1) hyperglycémie (1), rectorragie (1), diarrhée (1), douleurs abdominales (1), augmentation des enzymes hépatiques (1), syncope (1). Tous les EI ont été résolutifs, sauf les EI « hyperglycémie » et « augmentation des enzymes hépatiques » (patients perdus de vue).
- Méta-analyse (Kang et al. 2024²) : sur la base de 3 études ($I^2=0$ %, p pour l'hétérogénéité = 0,84), le risque d'EI composite n'était pas différent entre les 2 groupes (OR = 0,50, IC95% : [0,15 ; 1,72], p=0,27). Les risques d'EI liés au traitement ou de tout EI n'étaient pas différents entre les 2 groupes.

2.3.2 Données issues du RCP

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

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

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

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables, issu du RCP

Classe de système organe MedDRA	Fréquence*	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie ² Thrombocytopénie ⁵
Affections du système immunitaire	Rare Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité, dont angioœdème ² Hypersensibilité (dont éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angioœdème) ⁵
Affections endocriniennes	Fréquent	Diabète sucré ^{1,2}
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu Fréquent	Diminution de l'appétit ³
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Dépression ^{2,5}
Affections du système nerveux	Fréquent Peu fréquent	Céphalées ^{2,4} , sensations vertigineuses ² Paresthésie ⁴

	Très rare Fréquence indéterminée	Polyneuropathie ² , perte de mémoire ² Neuropathie périphérique ² , troubles du sommeil (incluant insomnie et cauchemars) ² , sensations vertigineuses ⁵ , paresthésie ⁵ , myasthénie ²
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Myasthénie oculaire ²
Affections vasculaires	Peu Fréquent	Bouffées vasomotrices ³ , hypertension ³
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu Fréquent Fréquence indéterminée	Toux ³ Toux ² , dyspnée ^{2,5}
Affections gastro-intestinales	Fréquent Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée	Constipation ² , nausée ² , douleur abdominale ^{2,3} , diarrhée ³ , flatulence ³ Dyspepsie ³ , reflux gastro-oesophagien ³ , nausée ³ , bouche sèche ⁴ , gastrite Pancréatite ² Diarrhée ² , pancréatite ⁵ , constipation ⁵
Affections hépatobiliaires	Rare Très rare Fréquence indéterminée	Augmentation du taux de transaminases hépatiques ² Ictère ² , hépatite ² Hépatite ⁵ , lithiase biliaire ⁵ , cholécystite ⁵
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent Fréquence indéterminée	Prurit ^{2,4} , éruption cutanée ^{2,4} , urticaire ^{2,4} Syndrome de Steven-Johnson ² , érythème multiforme ⁵ , syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophile et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Peu fréquent Rare Très rare Fréquence indéterminée	Myalgie ^{2,4} Arthralgie ³ , spasmes musculaires ³ , douleur au cou ³ , douleur dorsale ⁴ , faiblesse musculaire ⁴ , douleur dans les membres ⁴ Myopathie (dont myosite) ² , rhabdomyolyse ² , syndrome de type lupus, rupture musculaire Arthralgie ² Myopathie nécrosante à médiation immunitaire ² , troubles des tendons, parfois compliqués par une déchirure ² , arthralgie ⁵ , myalgie ⁵ , myopathie/rhabdomyolyse ⁵
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Hématurie ²
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Gynécomastie ²
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée	Asthénie ² , fatigue ³ Douleur thoracique ³ , douleur ³ , asthénie ⁴ , œdème périphérique ⁴ Œdème ² , asthénie ⁵
Investigations	Fréquent Peu fréquent	Augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ⁴ Augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ³ , augmentation taux de CPK sérique ³ , augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase ³ , résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ³

*La fréquence de survenue des événements indésirables est classée comme suit : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

« ¹ La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux de triglycérides, antécédents d'hypertension) – pour la rosuvastatine.

² Profil d'effets indésirables pour la rosuvastatine basé sur les données provenant des études cliniques et de la vaste expérience depuis la mise sur le marché.

³ Ézétimibe en monothérapie. Effets indésirables observés chez les patients traités par ézétimibe (N = 2 396) et à une plus grande incidence qu'avec le placebo (N = 1 159).

⁴ Ézétimibe co-administré avec une statine. Effets indésirables observés chez les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine (N = 11 308) et à une plus grande incidence qu'avec la statine administrée seule (N = 9 361).

⁵ Effets indésirables supplémentaires d'ézétimibe, rapportés dans le cadre de l'expérience depuis la mise sur le marché. Étant donné que les effets indésirables ont été identifiés à partir de notifications spontanées, leur véritable fréquence est inconnue et ne peut pas être estimée. »

« Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'incidence des effets indésirables dus au médicament a tendance à être dépendante de la dose.

- **Effets rénaux** : Des cas de protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, ont été observés chez des patients traités par la rosuvastatine. [...].
- **Effets musculosquelettiques** : [...] tels que des myalgies, des myopathies (dont myosites), et rarement des rhabdomyolyses avec et sans insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par la rosuvastatine à toutes les doses, et en particulier aux doses supérieures à 20 mg. Une augmentation dose-dépendante des taux de CPK a été observée chez des patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CPK sont élevés ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement doit être arrêté.
- **Effets hépatiques** : Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été observée chez un petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires.
- **Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines** : troubles sexuels, cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement à long terme.

Les taux de notification de rhabdomyolyses, d'événements rénaux graves et d'événements hépatiques graves (constitués principalement d'augmentations des transaminases) sont plus élevés à la dose 40 mg de rosuvastatine.

- **Résultats des analyses de laboratoire** : Dans des essais cliniques contrôlés en monothérapie, l'incidence d'élévations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times \text{LSN}$, consécutivement) était similaire entre l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les essais portant sur la co-administration, l'incidence était de 1,3 % pour les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine et de 0,4 % pour les patients traités par une statine en monothérapie. Ces élévations étaient généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, et les valeurs revenaient aux valeurs de référence après l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement. Dans les essais cliniques, les taux de CPK $> 10 \times \text{LSN}$ ont été rapportés pour 4 des 1 674 (0,2 %) patients qui avaient reçu de l'ézétimibe en monothérapie par rapport à 1 des 786 (0,1 %) patients qui avaient reçu le placebo, et pour 1 des 917 (0,1 %) patients qui avaient reçu de l'ézétimibe co-administré avec une statine par rapport à 4 des 929 (0,4 %) patients qui avaient reçu une statine en monothérapie. Il n'y a pas eu d'augmentation de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe comparé au groupe contrôle (placebo ou statine en monothérapie). [...] » Cf. RCP.

Les mises en garde et précautions d'emploi (cf. RCP) concernent les effets musculosquelettiques, hépatiques, l'affection hépatique et consommation d'alcool, les effets rénaux, les effets indésirables cutanés sévères, l'acide fusidique, les inhibiteurs de protéases, les fibrates, anticoagulants, ciclosporine, l'origine ethnique, la pneumopathie interstitielle, le diabète sucré, la myasthénie et la population pédiatrique (« **La sécurité et l'efficacité de TWICOR chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge.** »).

Les populations particulières concernent notamment les personnes âgées, les patients avec insuffisance rénale, avec insuffisance hépatique, certaines origines ethniques, certains polymorphismes génétiques, les patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie, les patients recevant certains traitements concomitants (cf. RCP).

Pour les contre-indications et interactions médicamenteuses, cf. RCP.

2.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe) (version 5.3, 07/04/2025) est présenté dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Résumé des risques du PGR de TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe)

Risques importants identifiés	– Rhabdomyolyse / myopathie incluant la myopathie nécrosante à médiation immunitaire – Fonction hépatique anormale
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

2.3.4 Données issues du dernier PSUR

Le dernier PSUR fourni par le laboratoire couvre la période du 25/07/2020 au 24/07/2023, soit une période antérieure à l'obtention de l'AMM de TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe) dans la posologie considérée (5 mg/10 mg) pour la présente évaluation.

A noter que l'exposition pour les spécialités rosuvastatine/ézétimibe (10 mg/10 mg et 10 mg/20 mg) a été estimée à 732 346 patient-année (cumulée) et 649 191 patient-année (sur la période du rapport). Sur la période du rapport, un signal « cataracte » a été réfuté.

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 la spécialité TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe) sont les autres associations, libres ou fixes, à base de rosuvastatine et d'ézétimibe, utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire **chez l'adulte**, à la même posologie (Tableau 3) :

- Associations libres prises de façon concomitante :
 - rosuvastatine : **CRESTOR et génériques**
 - ézétimibe : **EZETROL et génériques**
- Associations fixes :
 - rosuvastatine + ézétimibe : **QUILOGA**

Tableau 3 : CCP de TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe) 5 mg/10 mg

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
Associations libres de rosuvastatine + ézétimibe				
Rosuvastatine				
CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé (rosuvastatine calcique) Laboratoires Grunenthal et génériques	« Traitement des hypercholestérolémies Adultes , adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante. Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémifiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés. [...] »	Renouvellement d'inscription 20/02/2019 ⁶	Important dans : – le traitement des adultes avec : • hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb), en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante, • hypercholestérolémies familiales homozygotes, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémifiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés, – le traitement des enfants et adolescents âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante, – [...] SMR insuffisant dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies non familiales ou dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.	/

⁶ HAS _ Avis de la Commission de la Transparence du 20/02/2019 _ CRESTOR 5 mg, 10 mg, 20 mg (rosuvastatine). Disponible en ligne : Microsoft Word - CRESTOR_PIS_RI_Avis1_CT17446

		Extension d'indication pédiatrique 20/02/2019 ⁷	Important dans le traitement : - des enfants âgés de 6 à 9 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante, - des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés. SMR insuffisant dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans atteints d'hypercholestérolémies pures non familiales ou de dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
--	--	---	---	--

Ezétimibe				
EZETROL 10 mg, comprimé (ézétimibe) Organon France et génériques	« Hypercholestérolémie primaire EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG-CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré. [...] »	Renouvellement d'inscription 20/11/2019 ⁸	Important	/

Associations fixes de rosuvastatine + ézétimibe				
QUILOGA 5 mg/10 mg, comprimé pelliculé (rosuvastatine/ézétimibe) Zentiva France	« Hypercholestérolémie primaire/hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) QUILOGA est indiqué en complément d'un régime alimentaire dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote en	Inscription 09/04/2025 ⁹	Important	ASMR V par rapport à l'association libre de rosuvastatine et d'ézétimibe administrés de façon

⁷ HAS _ Avis de la Commission de la Transparence du 20/02/2019 _ CRESTOR

5 mg, 10 mg, 20 mg (rosuvastatine). Disponible en ligne : Microsoft Word - CRESTOR_PIC_EI_Avis2_CT17445

⁸ HAS _ Avis de la Commission de la Transparence du 20/11/2019 _ EZETROL 10 mg (ézétimibe). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17943_EZETROL_PIS_RI_Avis1_CT17943.pdf

⁹ HAS _ Avis de la Commission de la Transparence du 09/04/2025 _ QUILOGA 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, (rosuvastatine/ézétimibe). Disponible en ligne [QUILOGA 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg.](#)

traitement de substitution chez des patients **adultes** contrôlés de manière adéquate par la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés de façon concomitante aux mêmes doses que dans l'association fixe mais sous forme de produits séparés. »

concomitante à la même posologie

Tous ces traitements sont disponibles en France à la date de l'évaluation. Il est à noter que l'AMM de la spécialité ZELFUSOR 5 mg (rosuvastatine), hybride des spécialités de référence CRESTOR (rosuvastatine), a été abrogée en mai 2025¹⁰.

A la date de rédaction du présent avis, seule une association fixe de rosuvastatine 5 mg et d'ézétimibe 10 mg (QUILOGA) est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics depuis le 18 juillet 2025¹¹. Les spécialités LIPOROSA¹² et SUVREZA^{13,14} (rosuvastatine/ézétimibe) disponibles sont des associations fixes de rosuvastatine à la posologie 10 mg ou 20 mg et d'ézétimibe 10 mg.

3.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Il s'agit des mesures hygiéno-diététiques notamment un régime alimentaire hypolipémiant adapté.

3.2 Service Médical Rendu

- Les maladies cérébro et cardiovasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie primaire peuvent engager le pronostic vital et altérer la qualité de vie par suite de complications.
- TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe), comprimé pelliculé est un médicament à visée préventive.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention au regard des thérapies disponibles, « dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en complément d'un régime alimentaire, chez les patients adultes, convenablement contrôlés, en substitution des deux composants [i.e. rosuvastatine et ézétimibe] pris séparément de façon concomitante aux mêmes doses que dans l'association fixe ».

→ Intérêt de santé publique

TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe) 5 mg/10 mg, comprimé pelliculé, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

¹⁰ ZELFUSOR (rosuvastatine)_ Présentation à 5 mg abrogée le 12 mai 2025 ; [Autorisation - Minigraphie](#).

¹¹ [Arrêté du 18 juillet 2025 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics - Légifrance](#)

¹² HAS _ Avis de la Commission de la Transparence du 27/06/2018_ LIPOROSA 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg (rosuvastatine/ézétimibe). Disponible en ligne : [LIPOROSA PIS INS Avis2 CT16917](#)

¹³ HAS _ Avis de la Commission de la Transparence du 18/10/2023_ SUVREZA 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg (rosuvastatine/ézétimibe). Disponible en ligne : [SUVREZA 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg](#).

¹⁴ HAS _ Avis de la Commission de la Transparence du 04/09/2019_ SUVREZA 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg (rosuvastatine/ézétimibe). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17768_SUVREZA_PIS_INS_Avis2_CT17768.pdf

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe) 5 mg/10 mg, comprimé pelliculé, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe) 5 mg/10 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM 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

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association libre de rosuvastatine et d'ézétimibe administrés de façon concomitante à la même posologie.

3.4 Population cible

L'introduction de TWICOR (rosuvastatine/ézétimibe) 5 mg/10 mg, comprimé pelliculé, dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hypercholestérolémie primaire n'est pas de nature à modifier la population cible des patients adultes déjà contrôlés par rosuvastatine 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.