

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 février 2015

LIPTRUZET 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 3400928004895)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 3400928004956)

Boîte de 45 comprimés sous plaquette unitaire (CIP : 3400958718403)

LIPTRUZET 10 mg/20 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 3400928005328)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 3400928005496)

Boîte de 45 comprimés sous plaquette unitaire (CIP : 3400958718861)

LIPTRUZET 10 mg/40 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 3400928005557)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 3400928005618)

Boîte de 45 comprimés sous plaquette unitaire (CIP : 3400958718922)

LIPTRUZET 10 mg/80 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 3400928005786)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 3400928005847)

Boîte de 45 comprimés sous plaquette unitaire (CIP : 3400958719004)

Laboratoire MSD FRANCE

DCI	Ezétimibe/atorvastatine
Code ATC (2013)	C10BA05 (Inhibiteurs de l'HMGCoA en association à d'autres hypolipémiants)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) sauf pour les boîtes de 45 comprimés sous plaquette unitaire Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« 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 : - patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ; - patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. LIPTRUZET contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine. L'atorvastatine a démontré une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires. Un effet bénéfique de LIPTRUZET ou d'ézétimibe sur la morbidité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. 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 (exemple aphérese des LDL). »

SMR	<p>Important :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
ASMR	LIPTRUZET (association fixe d'ézétimibe 10 mg et d'atorvastatine 10, 20, 40 ou 80 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée des deux principes aux mêmes doses.
Place dans la stratégie thérapeutique	2 ^{ème} intention
Recommandations	Avis favorable à l'inscription liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (décentralisée) ; 12/09/2014 L'AMM est accompagnée d'un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 C : Système cardiovasculaire C10 : Hypolipémiants C10B : Hypolipémiants, associations C10BA : Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase en association avec d'autres hypolipémiants C10BA05 : Atorvastatine et Ézétimibe

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités des spécialités LIPTRUZET, association fixe d'atorvastatine et d'ézétimibe à différents dosages, comprimé pelliculé qui ont obtenu leurs AMM en date du 12 septembre 2014 accompagnée d'un PGR.

LIPTRUZET (atorvastatine/ézétimibe) est la deuxième association fixe de statines et d'ézétimibe ; une autre spécialité associant la simvastatine à l'ézétimibe (INEGY) est disponible sur le marché depuis 2005.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 :

- patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ;
- patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

LIPTRUZET contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine. L'atorvastatine a démontré une réduction de la fréquence des événements cardiovasculaires. Un effet bénéfique de LIPTRUZET ou d'ézétimibe sur la morbidité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.

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 (exemple aphérese des LDL). »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

Hypercholestérolémie

Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie et les dyslipidémies peuvent entraîner des complications cérébro ou cardiovasculaires et conduire au décès des patients.

Chez la majorité des patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (la diminution de la consommation de graisses, l'exercice physique et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme) n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des 5 autres statines (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) et qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes.

Chez les patients non contrôlés malgré une prise régulière à une posologie appropriée de statines, des associations d'hypocholestérolémiants peuvent être proposées: statine + ézétimibe ou statine + colestyramine.

Chez les patients dyslipidémiques et chez lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix, en fonction des objectifs, entre trois médicaments : les fibrates, la colestyramine et l'ézétimibe (cf. paragraphe 09).

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie héréditaire caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-cholestérol (LDL-c) circulant. La forme homozygote (HFHo), très rare (prévalence de 1/1 million) et sévère, est caractérisée par la présence dès l'enfance de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes cutanés, tendineux), de taux de LDL-cholestérol >3,30 g/L et d'artériopathie.

Le diagnostic individuel de l'hypercholestérolémie familiale constitue la première étape d'exploration et de prise en charge d'une famille à haut risque de maladie cardiovasculaire. Il peut être évoqué devant des concentrations élevées de LDL-c, la notion de parents porteurs d'une HF, la présence de dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) et la notion d'accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

Ce diagnostic doit être le plus précoce possible, à la phase silencieuse et réversible de la maladie artérielle. Ainsi, le dépistage en cascade (recherche de la maladie pour la famille d'un patient atteint) de l'HF doit être fortement encouragé et réalisé chez tous les parents du premier degré de patients avec HF diagnostiquée.

L'hypercholestérolémie familiale sévère est prise en charge par les centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme. Le pronostic est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-c et de son exposition artérielle permanente à un excès fixe de LDL-c depuis la naissance. Les patients avec HF ont à long terme un risque élevé de survenu de maladies

¹ Benlian Pascale. Orphanet juillet 2008. www.orpha.net

² ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011; 32: 1769–1818.

³ Farnier M et al. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse médicale 2013;42: 930-950.

⁴ Nordestgaard BG *et al.* Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013; 34:3478-90a.

⁵ Cuchel M *et al.*; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014 2014 ;35:2146-57.

⁶ HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines juillet 2010

cardiovasculaires. Sans traitement, environ 50 % des hommes et au moins 30 % des femmes avec HF auront un événement coronarien mortel ou non avant respectivement les âges de 50 et 60ans avec un risque de mort subite avant 40 ans est multiplié par 50 par comparaison à la population générale.

L'objectif du traitement est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires.

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

Chez les adultes atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée malgré des traitements hypolipémiants bien conduits, LOJUXTA peut être proposé en dernière intention en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association aux traitements hypolipémiants en cours à doses maximales, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL-c).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Ce sont les autres hypocholestérolémiants utilisés sous formes d'associations, libres ou fixes, dans le traitement de l'hypercholestérolémie ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote :

- Les statines : atorvastatine (TAHOR et génériques), fluvastatine (FRACTAL, LESCOLE et génériques), pravastatine (ELISOR, VASTEN et génériques), simvastatine (LODALES, ZOCOR et génériques), rosuvastatine (CRESTOR).
- L'ézétimibe (EZETROL),
- La cholestyramine (QUESTRAN).

Une seule autre association fixe contenant une statine, la simvastatine, et de l'ézétimibe est disponible : INEGY.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis SMR/ ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
INEGY (simvastatine/ ézétimibe) MSD	<p><i>Hypercholestérolémie</i> : 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 :</p> <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. <p>INEGY contient de l'ézétimibe et de la simvastatine. La simvastatine (20 à 40 mg) a montré une réduction de la fréquence des événements cardiovasculaires. Des études démontrant l'efficacité d'INEGY ou de l'ézétimibe dans la prévention des complications de l'athérosclérose sont en cours.</p> <p><i>Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)</i> : 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).</p>	SMR important ASMR V par rapport à la prise séparée des deux principes actifs.	oui

06.2 Autres technologies de santé

Une aphérese du LDL-c peut être proposée chez certains patients.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent est l'autre association fixe de statine et d'ézétimibe, INEGY.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La procédure d'AMM décentralisée a été cloturée le 10/09/2014. L'ampliation d'AMM française a été obtenue le 12/09/2014 et les autres pays européens sont en attente de notification nationale. LIPTRUZET n'est actuellement pas pris en charge dans les autres pays européens.

LIPTRUZET est enregistré aux Etats-Unis depuis le 3/03/2013.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et de la tolérance fournies par le laboratoire dans le cadre de sa demande d'inscription dans l'indication « hypercholestérolémie » repose sur :

- Deux études (P391 et P392) qui ont démontré la bioéquivalence entre l'association fixe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg et la prise séparée de ses constituants et entre l'association fixe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 80 mg et la prise séparée de ses constituants en terme de ASC 0-∞, ASC 0-last et Cmax.
- Des études déjà présentées lors de la demande initiale d'inscription⁷ d'EZETROL (ézétimibe seul) ou lors des dépôts ultérieurs (renouvellement et réévaluation)⁸ :
 - l'étude P00692⁹ (et son extension 2154¹⁰) dans laquelle l'ézétimibe était utilisé dans des indications non validées par l'AMM, qui ne sera pas détaillée dans cet avis.
 - les études 2173 (et son extension 2246)¹¹ et EASE (P040)¹² dont les objectifs respectifs étaient de comparer l'efficacité de l'association ézétimibe + statine au placebo ou à une statine seule, chez des patients non contrôlés. Dans ces études, seuls des résultats en sous-groupe pour l'atorvastatine sont disponibles ; ils ne seront pas présentés dans cet avis,
 - l'étude 693¹³ (et son extension 1418, non publié) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association ézétimibe + atorvastatine par rapport à la stratégie d'augmentation des posologies de la statine chez des patients non contrôlés malgré un traitement par atorvastatine 10 mg (cf. annexe pour le rappel des résultats).

⁷ Avis de la Commission en date du 26 novembre 2003

⁸ Avis de la Commission en date du 27 mai 2009

⁹ Ballantyne CM et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003 ; 107:2409-15.

¹⁰ Ballantyne CM et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract*. 2004;58:653-8.

¹¹ Gagné C et al. Efficacy and safety of Ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol*. 2002 ; 90:1084-91.

¹² Pearson TA et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80: 587-95.

¹³ Stein E et al. Ezetimibe Study Group. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J*. 2004 ; 148:447-55.

- l'étude EZ-PATH¹⁴ (P090), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association d'ézétimibe 10 mg + atorvastatine 40 mg par rapport à l'atorvastatine 80 mg en termes de réduction du taux de LDL-c chez des patients à haut risque cardiovasculaire et non contrôlés par atorvastatine 40 mg suivis pendant 6 semaines (cf. annexe pour le rappel des résultats).
- Trois nouvelles études sur les paramètres biologiques (réduction du LDL-c) :
 - L'étude P162¹⁵ dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'ajout de 10 mg d'ézétimibe à l'atorvastatine 10 mg par rapport au doublement de la posologie d'atorvastatine (20 mg) et au remplacement par la rosuvastatine 10 mg, chez les patients à risque cardiovasculaire élevé et un taux de LDL-c > 1 g/l malgré un traitement de 6 semaines par atorvastatine 10 mg.
 - L'étude TEMPO, dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'ajout de 10 mg d'ézétimibe à l'atorvastatine 20 mg par rapport à atorvastatine 40 mg chez des patients hypercholestérolémiques non contrôlés malgré 6 semaines de traitement par atorvastatine 20 mg.
 - L'étude ZETELD¹⁶ (P112) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association d'ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg par rapport à l'augmentation de la posologie d'atorvastatine à 20 mg puis 40 mg chez 1 053 patients âgés de 65 ans ou plus, à haut risque CV, non contrôlés par l'atorvastatine 10 mg et traités pendant 12 semaines.

Les données d'efficacité et de la tolérance fournies par le laboratoire dans le cadre de sa demande d'inscription dans l'indication « hypercholestérolémie familiale homozygote » reposent sur une étude, déjà soumise lors de l'inscription d'EZETROL et reprise dans l'avis de la Commission en date du 26 novembre 2003 : l'étude 1030¹⁷ (et son extension 1417, non publiée) qui a comparé l'association ézétimibe + simvastatine ou atorvastatine par rapport à la statine en monothérapie.

08.1 Efficacité

8.1.1 Hypercholestérolémie

8.1.1.1 Etude P162¹⁵

Méthode : étude de phase III qui a comparé l'ajout d'ézétimibe 10 mg (atorvastatine 10 mg + ézétimibe 10 mg) au doublement de la dose d'atorvastatine (atorvastatine 20 mg) au changement de statine (rosuvastatine 10 mg), randomisée en double aveugle, ayant analysé 1 505 patients hypercholestérolémiques à haut risque cardiovasculaire non contrôlés par un traitement par atorvastatine 10 mg suivis pendant 6 semaines.

Critères d'inclusion : patients de 18 à 80 ans avec hypercholestérolémie primaire et à haut risque cardiovasculaire¹⁸ et :

¹⁴ Leiter LA et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. Am J Cardiol. 2008;102:1495-501.

¹⁵ Bays HE, Averna M, Majul C et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2013;112:1885-95

¹⁶ Zieve F et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDerly [ZETELD] study. Am J Cardiol 2010 ; 105: 656-63.

¹⁷ Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2002;105:2469-75

¹⁸ Patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire : diabétiques de type 2 ou plus de 2 facteurs de risque et un risque de maladie coronaire à 10 ans > 20% (Framingham).

Patients avec maladie cardiovasculaire, incluant patients avec maladie coronaire ou athéromateuse avérée.

- Un taux de LDL-c compris entre 1 et 1,6 g/l malgré 6 semaines de traitement par atorvastatine 10 mg, précédemment naïfs de traitement ou prétraités par hypocholestérolémiants à doses stables¹⁹ avant l'inclusion,
- Un taux de TG ≤ 4 g/l,
- Un taux d'ALAT ou d'ASAT ≤ 2 x LSN,
- Créatine kinase ≤ 3 x LSN.

Traitements : population FAS

Phase I : 6 semaines

- Ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg, n= 119,
- Atorvastatine 20 mg, n= 471,
- Rosuvastatine 10 mg, n= 915.

Phase II : 6 semaines

Dans le groupe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg, 28/120 patients (25%) ont poursuivi la phase II.

Chez les patients non contrôlés par leur traitement en cours (en phase I), les patients initialement traités par :

- atorvastatine 20 mg (250/483 patients, 52%), recevaient atorvastatine 20 mg + ézétimibe 10 mg (n=124) ou atorvastatine 40 mg (n=126),
- rosuvastatine 10 mg (440/944 patients, 46%) recevaient atorvastatine 20 mg + ézétimibe 10 mg (n=234) ou rosuvastatine 20 mg (n=206).

Un échantillon de 1 500 patients, devait permettre de démontrer une différence entre le groupe ézétimibe + atorvastatine et l'atorvastatine ou la rosuvastatine seule avec une puissance d'au moins 90%, en anticipant un taux d'arrêt d'essai d'environ 8%, un écart type de 20%, et une proportion de patients non à l'objectif sous atorvastatine 20 mg de 50% et sous rosuvastatine 10 mg de 40% après la période I.

Critère principal de jugement : taux de réduction du LDL-c à l'issue de la phase I (6 semaines).

Critère secondaire de jugement, notamment : taux de réduction du LDL-c chez les patients non contrôlés à l'issue de la phase I, à 6 semaines.

Résultats : population d'analyse FAS (Full analysis Set).

	Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg N=119	Atorvastatine 20 mg N=471	Rosuvastatine 10 mg N=915
<u>Critère principal :</u>			
- LDL-c à l'inclusion (g/l)	1,20 (0,22)	1,18 (0,22)	1,19 (0,23)
- LDL-c à 6 semaines (g/l)	0,95 (0,37)	1,08 (0,31)	1,04 (0,32)
- Taux de réduction	-22,2%	-9,5%	-13%
- Différence [IC 95%]	vs atorvastatine 20 mg -12,7% [-16,6 : -8,7] p<0,001		
- p	vs rosuvastatine 10 mg -9,1% [-12,9 : -5,4] p<0,001		

¹⁹ Simvastatin 10, 20 mg ou Pitavastatin 1 mg ou Atorvastatin 10 mg ou Pravastatin 10, 20, 40 mg ou Fluvastatin 20, 40, 80 mg ou Lovastatin 10, 20, 40 mg ou Ezetimibe 10 mg ou Ezetimibe 10 mg + Lovastatin 10 mg ou Ezetimibe 10 mg + Pravastatin 10 mg ou Ezetimibe 10 mg + Fluvastatin 20 mg.

A l'issue de la phase I, après 6 semaines de traitement (critère principal), chez des patients hypercholestérolémiques à haut risque cardiovasculaire non contrôlés par atorvastatine 10 mg, les taux de LDL-c ont été significativement réduits avec l'association ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg par rapport à l'atorvastatine 20 mg ou la rosuvastatine 10 mg seule :

- Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg (-22%) vs atorvastatine 20 mg (-9,5%), différence -12,7% [-16,6 ; -8,7], $p < 0,001$,
- Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg (-22%) vs rosuvastatine 10 mg (-13%), différence -9,1% [-12,9 ; -5,4], $p < 0,001$.

A l'issue de la phase II, après 6 semaines de traitement (critère secondaire), chez des patients non contrôlés par atorvastatine 20 mg ou rosuvastatine 10mg, les taux de LDL-c ont été significativement réduits avec les associations ézétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg par rapport au doublement de la dose de statine :

- Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg (-17,4%) vs atorvastatine 40 mg (-6,9%), différence -10,5% [-15,9 ; -5,1], $p < 0,001$,
- Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg (-17,1%) vs rosuvastatine 20 mg (-7,5%), différence -9,5% [-13,6 ; -5,5], $p < 0,001$.

8.1.1.2 Etude TEMPO

Méthode : étude de phase III qui a comparé l'ajout d'ézétimibe 10 mg (atorvastatine 20 mg + ézétimibe 10 mg) au doublement de la dose d'atorvastatine (atorvastatine 40 mg), randomisée en double aveugle, ayant analysé 172²⁰ patients hypercholestérolémiques, à risque cardiovasculaire modéré²¹, non contrôlés par un traitement par atorvastatine 20 mg (taux LDL-c > 1 g/l) suivis pendant 6 semaines.

La définition des patients non contrôlés par un taux de LDL-c > 1 g/l peut être discutée s'agissant de patients hypercholestérolémiques à risque cardiovasculaire modéré ; le seuil de 1 g/l étant habituellement défini pour les patients à haut risque.

Critères d'inclusion : patients de 18 à 79 ans avec hypercholestérolémie primaire avec :

- Un taux de LDL-c compris entre 1 et 1,6 g/l malgré 6 semaines de traitement par atorvastatine 20 mg,
- Plus de deux facteurs de risques cardiovasculaires et un risque cardiovasculaire à 10 ans compris entre 10 et 20% (modéré).

Critère principal de jugement : taux de réduction du LDL-c après 6 semaines de traitement.

Traitements : population FAS

- ézétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg, n=92 (dont 6 exclus de l'analyse),
- atorvastatine 40 mg, n=92 (dont 6 exclus de l'analyse).

Un échantillon de 160 patients selon une randomisation 1 :1 devait permettre de démontrer une différence de 10% du pourcentage de réduction du LDL-c entre les deux groupes (ézétimibe + atorvastatine 20 mg : 23%, atorvastatine 40 mg : 13%, et un écart type de 17%) avec une puissance de 95%.

²⁰ Sur les 184 inclus dans la population FAS, 12 ont été exclus de l'analyse.

²¹ Risque cardiovasculaire à 10 ans entre 10 et 20% selon l'équation de Framingham.

Résultats : population d'analyse FAS (Full Analysis Set).

	Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg	Atorvastatine 40 mg
Critère principal :		
- LDL-c à l'inclusion (g/l)	1,203 (0,197)	1,181 (0,172)
- LDL-c à 6 semaines (g/l)	0,821 (0,229)	1,054 (0,178)
- Taux de réduction	-30,8% [-34,5 ; -27]	-10,9% [-14,7, -7.1]
- Différence [IC 95%]	-19,9% [-25,2 ; -14,5]	
- p	p<0,001	

Après 6 semaines de traitement (critère principal), chez des patients hypercholestérolémiques à risque cardiovasculaire modéré, non contrôlés par atorvastatine 20 mg, les taux de LDL-c ont été significativement réduits avec l'association ezétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg par rapport à l'atorvastatine 40 mg : -30,8% [-34,5 ; -27] versus -10,9% [-14.7, -7.1], différence -19,9% [-25,2 ; -14,5], p<0,001.

8.1.1.3 Etude ZETELD

Méthode : étude qui a comparé l'association atorvastatine 10 mg + ezétimibe 10 mg à l'atorvastatine 20 mg (puis 40 mg après 6 semaines de traitement), randomisée en double aveugle, ayant analysé 1 030 patients hypercholestérolémiques de plus de 65 ans à haut risque cardiovasculaire non contrôlés par un traitement par atorvastatine 10 mg (taux LDL-c > 1 g/l) suivis pendant 6 semaines.

Critères d'inclusion : patients de 65 ans et plus avec hypercholestérolémie primaire et à haut risque cardiovasculaire¹⁸ avec :

- Un taux de LDL-c compris entre 1 et 1,9 g/l malgré 6 semaines de traitement par atorvastatine 10 mg,
- Un taux de TG ≤ 3,5 g/l,
- Un taux d'ALAT ou d'ASAT ≤1,5 x LSN,
- Créatine kinase ≤2 x LSN,
- Une HbA1c <8,5%.

Critère principal de jugement : taux de réduction du LDL-c après 6 semaines de traitement.

Traitements : population FAS

- Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg, n= 515,
- Atorvastatine 20 mg (puis 40 mg), n= 515.

Un échantillon de 450 patients par groupe devait permettre de démontrer une réduction de 10% du pourcentage de réduction du LDL-c avec une puissance de 99% et détecter une différence de 4% entre les deux groupes avec une puissance de 94%.

Résultats :

Après 6 semaines de traitement (critère principal), chez des patients hypercholestérolémiques de plus de 65 ans à haut risque cardiovasculaire non contrôlés par un traitement par atorvastatine 10 mg, les taux de LDL-c ont été significativement réduits avec l'association ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg par rapport à l'atorvastatine 20 mg : -27% [-29 ; -25] versus -13% [-15, -11], différence -14% [-16 ; -12], p<0,001.

8.1.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote

Rappel des données issues de l'étude 1030¹⁷(avis EZETROL du 26 novembre 2003)

« **Objectif** : évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ézétimibe 10 mg/j en tant qu'adjuvant à un traitement par statine (atorvastatine ou simvastatine), chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote

Méthodologie

- étude multicentrique, randomisée, en double aveugle.
- critères d'inclusion : adultes et enfants de plus de 12 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote
- trois groupes : statine 80 mg/j (n=17), ézétimibe 10 mg/j + statine 40 mg/j (n=16), ézétimibe 10 mg/j + statine 80 mg/j (n=17). L'analyse compare le groupe statine 80 mg/j par rapport aux deux autres groupes
- critère de jugement : variation du LDL-cholestérol
- durée de l'étude : 12 semaines

<u>Résultats</u> :	Statine 80 mg	Ezétimibe 10 mg + Statines 40 mg/80mg
LDL-c à l'inclusion	3,4 g/l	3,1 g/l
LDL-c à 12 semaines	3,2 g/l	2,5 g/l

Le traitement associant ézétimibe 10 mg/j à une statine 40/80 mg/j permet une réduction supplémentaire significative du LDL-cholestérol de 14,1% par rapport à la statine seule. »

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude P162, au cours de la première phase, des effets indésirables ont été observés chez 1 patient (0,8%) du groupe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg, 15 (3,1%) patients du groupe atorvastatine 20 mg et 27 patients (2,9%) du groupe rosuvastatine 10 mg. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les troubles gastro-intestinaux (nausées) et musculosquelettiques (spasmes, myalgies).

Dans l'étude TEMPO, des effets indésirables ont été observés chez 1 patient (1%) du groupe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg, 6 (6,1%) patients du groupe atorvastatine 40 mg. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les troubles gastro-intestinaux (atorvastatine 40 mg) et troubles généraux de type fatigue et œdème (ézétimibe + atorvastatine).

Dans l'étude ZETELD, des effets indésirables ont été observés chez 56 patients (30/526 (6%) du groupe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg et 26/525 (5%) patients du groupe atorvastatine 20 mg). Les effets indésirables les plus fréquents ont été les troubles gastro-intestinaux.

8.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP : « La sécurité d'emploi de LIPTRUZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à LIPTRUZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. »

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (>1%) ont été des diarrhées et des myalgies.

« Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par LIPTRUZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non

associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement ».

08.3 Résumé & discussion

Principales données d'efficacité

Les données d'efficacité dans l'indication « hypercholestérolémie » reposent sur :

- Deux études de bioéquivalence (P391 et P392).
- Des études déjà présentées dans le cadre des différents examens d'EZETROL (ézétimibe par la commission de la Transparence^{7,8} (étude 693 et son extension 1418, étude EZ-PATH14 (P090)).
- Trois nouvelles études ayant évalué l'efficacité de l'association ézétimibe + atorvastatine en termes de réduction du LDL-c (études P162, TEMPO et ZETELD).

Les données issues de ces études ont permis de démontrer l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c de l'ajout d'ézétimibe 10 mg à l'atorvastatine (sous forme d'association libre) par rapport à l'utilisation de l'atorvastatine seule, au doublement de sa dose ou en comparaison à d'autres statines en monothérapie chez des patients non contrôlés par un traitement initial par atorvastatine à 10 ou 20 mg selon les études.

Les données d'efficacité et de la tolérance dans l'indication « hypercholestérolémie familiale homozygote repose sur l'étude 1030 qui a évalué l'efficacité de l'ajout d'ézétimibe 10 mg/j à un traitement par statines (atorvastatine ou simvastatine), chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. Après 12 semaines, l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c de l'association ézétimibe 10 mg/j + statine a été démontrée par rapport à la statine seule.

Principales données de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (>1%) ont été des diarrhées et des myalgies.

Selon le RCP, « Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par LIPTRUZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement ».

Discussion

L'efficacité de l'association d'ézétimibe à l'atorvastatine a été démontrée uniquement sur un critère biologique, la réduction des taux de LDL-c ; l'efficacité en termes de morbi-mortalité n'a, à ce jour, pas été démontrée.

Aucune donnée clinique ayant étudié l'efficacité de l'association fixe n'est actuellement disponible.

Les données disponibles pour l'association fixe d'ézétimibe et d'atorvastatine reposent sur deux études de bioéquivalence (P391 et P392) qui ont démontré la bioéquivalence entre l'association fixe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg et la prise séparée de ses constituants et entre l'association fixe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 80 mg et la prise séparée de ses constituants en terme de ASC 0- ∞ , ASC 0-last et Cmax. Les résultats de ces études ont été extrapolées aux dosages ézétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg et ézétimibe 10 mg + atorvastatine 40 mg.

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

08.4 Programme d'études

Le laboratoire n'a fait état d'aucune étude en cours ou à venir étudiant l'association fixe LIPTRUZET.

Hypercholestérolémie

Chez les patients dyslipidémiques la diminution de la consommation de graisses, l'exercice physique et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme, sont la première stratégie à mettre en œuvre et à poursuivre tout au long du traitement.

La conduite thérapeutique est ensuite guidée par des seuils de LDL-c définis en fonction du risque cardio-vasculaire du patient et de la tolérance des traitements. Un traitement par statines à dose minimale, en privilégiant celles qui ont démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine et rosuvastatine), est recommandé en première intention. Lorsque la posologie s'avère insuffisante, une augmentation peut s'avérer nécessaire afin d'atteindre l'objectif fixé.

Chez les patients dyslipidémiques non contrôlés par une statine seule, la poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de graisses, exercice physique) et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme, sont la première stratégie à mettre en œuvre.

Il faut ensuite vérifier que le patient est correctement informé de son risque cardio-vasculaire potentiel et qu'il prend régulièrement le traitement. En effet, la mauvaise observance est la première cause de non atteinte des objectifs thérapeutiques.

Lorsque le traitement par statine est pris régulièrement à une posologie appropriée et lorsque la dyslipidémie n'est pas contrôlée, une association d'hypocholestérolémiants peut alors être proposée :

- pour abaisser le LDL-c, les associations statine + ézétimibe (EZETROL) et statine + colestyramine (QUESTRAN) sont possibles ;
- pour agir sur les triglycérides et le HDL-c, l'association statine + fibrates pourra être proposée uniquement chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

Chez les patients dyslipidémiques et chez lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix entre trois médicaments : les fibrates, la colestyramine, l'ézétimibe. Les fibrates sont utilisés de préférence dans les dyslipidémies mixtes avec élévation du LDL-c et des triglycérides et diminution du HDL-c, alors que la colestyramine et l'ézétimibe seraient utilisés de préférence dans l'hypercholestérolémie pure.

Place de LIPTRUZET dans la stratégie thérapeutique

Chez les adultes avec hypercholestérolémie non contrôlée par un traitement bien conduit par une statine en monothérapie, l'association à l'ézétimibe peut être proposée sous forme libre ou fixe (LIPTRUZET).

De même, chez les patients recevant déjà de l'atorvastatine et de l'ézétimibe aux mêmes doses, LIPTRUZET peut être proposé dans le cadre d'une substitution.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

La prise en charge thérapeutique de l'hypercholestérolémie familiale repose sur le respect de mesures hygiéno-diététiques et la prescription d'hypolipémiants

Les statines sont recommandées en première intention. En cas de non atteintes des objectifs, les statines peuvent être associées à l'ézétimibe ou la cholestyramine.

Des aphérèses des LDL peuvent également être envisagées.

La surveillance vasculaire régulière des patients, et d'autant plus qu'ils ne sont pas aux objectifs thérapeutiques, est impérative. Les très rares et sévères formes homozygotes doivent être référées à un centre spécialisé.

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

Chez les adultes atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée malgré des traitements hypolipémiants bien conduits, LOJUXTA peut être proposé en dernière intention en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association aux traitements hypolipémiants en cours à doses maximales, avec ou sans aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL-c).

Place de LIPTRUZET dans la stratégie thérapeutique

Chez les adultes avec hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par un traitement par une statine en monothérapie bien conduit, l'association à l'ézétimibe peut être proposée sous forme libre ou fixe (LIPTRUZET).

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

010.1 Service Médical Rendu

► Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.

L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), est une maladie très rare et sévère, caractérisée par la présence, dès l'enfance de dépôts extravasculaires de cholestérol, de taux de LDL élevé (>3,30 g/L) et d'artériopathie. Les affections cardio-vasculaires favorisées par ces dyslipidémies peuvent engager prématurément le pronostic vital par suite de complications.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

► Pour la majorité des patients présentant une dyslipidémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des statines. L'efficacité de l'association ézétimibe / atorvastatine a été démontrée uniquement sur des critères biologiques. LIPTRUZET n'ayant pas à ce jour démontré un bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité, doit être considéré comme un traitement de deuxième intention.

Chez les patients insuffisamment non contrôlés par statines ou intolérants à celles-ci, il existe des alternatives thérapeutiques : cholestyramine, fibrates.

Chez les patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe, LIPTRUZET doit également être considéré comme un traitement de deuxième intention.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de LIPTRUZET est moyen.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau des dyslipidémies dans la sous-population susceptible de bénéficier de cette spécialité est important.

Il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité par rapport à l'association libre des deux principes actifs (ézétimibe et atorvastatine) en raison notamment de l'absence de donnée démontrant une amélioration de l'observance avec LIPTRUZET versus l'association libre. La spécialité LIPTRUZET n'apporte donc pas de réponse à un besoin de santé publique.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité LIPTRUZET.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIPTRUZET est important :

- 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 aux mêmes doses, dans le cadre d'un traitement de substitution.

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

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

LIPTRUZET (association fixe d'ézétimibe 10 mg et d'atorvastatine 10, 20, 40 ou 80 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée des deux principes aux mêmes doses.

010.3 Population cible

- **Hypercholestérolémie**

La population cible de LIPTRUZET est représentée par :

- les personnes qui n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques malgré un traitement approprié par les statines actuellement disponibles et une bonne observance du traitement ;
- les personnes recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

La population cible de LIPTRUZET peut être quantifiée à partir du nombre de patients actuellement traités par une association fixe ou libre d'ézétimibe et de statine.

Selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires extrapolées à la population française²², le nombre de sujets ayant eu au moins un remboursement d'une association d'ézétimibe et de statine²³ entre le 01 octobre 2013 et le 30 septembre 2014 est estimé à 518 074 personnes (intervalle de confiance à 95 % : 503 498 à 532 649).

- **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)**

Selon l'European Atherosclerosis Society, la prévalence, basée notamment sur une étude danoise de l'hypercholestérolémie familiale homozygote serait de 1/160 000 à 1/300 000²⁴. La population cible dans cette indication serait comprise entre 220 et 414 patients²⁵.

Selon les experts français, les patients danois possèdent un profil génétique différent des patients français ; ainsi, la population cible des patients avec HFo peut être estimée, selon eux, à 100 à 150 patients.

La population cible de LIPTRUZET est estimée entre **500 000 et 535 000 patients**.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

²² L'EGB est un échantillon au 1/100^{ème} représentatif des assurés sociaux en France. Il contient des informations anonymes sur les prestations remboursées, les caractéristiques démographiques des bénéficiaires et les ALD depuis 2003.

²³ Les associations prises en compte ont été les suivantes : a) association libre d'ézétimibe (ATC : C10AX09) + statine (ATC : C10AA) ; b) association fixe d'ézétimibe + simvastatine (ATC : C10BA02).

²⁴ Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2014 ;35(32):2146-2157.

²⁵ Estimation de la population totale française au 01/01/2015 : 66 317 994 (www.insee.fr consulté le 13/02/2015)

Annexe : Rappel des résultats des études déjà déposées (P693 et EZ-PATH)

Etude	Méthode	n	Principaux critères d'inclusion	Critère principal	Résultats
Essai P693 Stein 2004	Randomisé, double insu, comparatif Pré-inclusion : atorva 10 mg Randomisation 1 :1 - Atorva 20 mg pendant 5 semaines, puis 40 mg 5 semaines puis 80 mg 4 semaines selon contrôle, - EZE + atorva 10 mg pendant 5 semaines puis EZE + atorva 20 mg 5 semaines puis EZE + atorva 40 mg 4 semaines selon contrôle	621	≥ 18 ans LDL-c ≥ 1,30 g/L patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou coronariens ou avec au moins 3 facteurs de risque coronaire (incluant la dyslipidémie). LDL-c moyen initial environ 1,90 g/l dans les 2 groupes	% de patients à l'objectif LDL-c ≤ 1,0 g/l à 4 semaines	Critère principal : Pourcentage de patients à l'objectif : 22% EZE + atorva vs 7% atorva, soit une différence absolue de 15%, $p < 0,01$.
Essai P090 EZ-PATH Leiter 2008	Randomisé, double insu, comparatif Patients sous poso stable d'atorvastatine 40 mg Randomisation 1 :1 - EZE + atorva 40 mg vs - Atorva 80 mg Durée = 6 semaines	579	18-79 ans LDL-c entre 0,70 et 1,60 g/l Et l'un des critères : maladie coronaire, autre maladie athéromateuse, diabète, risque à 10 ans > 20% selon Framingham (prévention secondaire) LDL-c moyen initial : - EZE + atorva 40 mg : 0,89 g/l - Atorva 80 mg : 90 g/l	% réduction LDL-c à 6 semaines	Critère principal: Diminution de 27% dans le groupe EZE + atorva 40 mg vs 11% dans le groupe atorva 80 mg, différence -16%, IC95% = -19,4 ; -13,2, $p < 0,001$ (-27,4% vs -11,0%, $p < 0,001$).