

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 septembre 2019

*rosuvastatine / ézétimibe***SUVREZA 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 301 763 7 5)

B/90 (CIP : 34009 301 763 8 2)

**SUVREZA 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 301 763 9 9)

B/90 (CIP : 34009 301 764 0 5)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	<b>C10BA06 (Agents de modification de lipides, combinaisons)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« SUVREZA est une association à dose fixe indiquée en traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses, mais en tant que produits distincts, en complément du régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote ».</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 29/03/2019 SUVREZA fait l'objet d'un PGR européen (cf. Chapitre 06.2).
Conditions de prescription et de délivrance/statut particulier	Liste I
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C10 Agents modifiant les lipides C10B Agents de modification de lipides, combinaisons C10BA Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase en association avec d'autres agents modificateurs des lipides C10BA06 rosuvastatine et ézétimibe

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités des spécialités SUVREZA, association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe, indiquées en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, **chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses**, en complément du régime alimentaire.

SUVREZA est la troisième association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe. Il existe aussi d'autres associations fixes de statines et d'ézétimibe.

Les associations fixes disponibles à ce jour sont :

- INEGY<sup>1</sup> et génériques : simvastatine + ézétimibe,
- LIPTRUZET<sup>2</sup> : atorvastatine + ézétimibe,
- LIPOROSA<sup>3</sup> : rosuvastatine + ézétimibe,
- TWICOR<sup>4</sup> : rosuvastatine + ézétimibe.

A noter que la spécialité SUVREZA est la première association fixe à base de rosuvastatine + ézétimibe étant indiquée en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Cette demande repose principalement sur les données de deux études de pharmacocinétique dont l'objectif était de démontrer la bioéquivalence entre une prise unique de l'association fixe rosuvastatine / ézétimibe et une prise unique de l'association libre de ses deux principes actifs aux mêmes doses.

Les spécialités SUVREZA ne sont pas adaptées à des administrations nécessitant 5 mg ou 40 mg de rosuvastatine dans la mesure où il s'agit d'une association fixe avec de l'ézétimibe<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Avis de la commission de la Transparence du 25/11/2015 relatif à INEGY. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>2</sup> Avis de la commission de la Transparence du 18/02/2015 relatif à LIPTRUZET. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>3</sup> Avis de la commission de la Transparence du 27/06/2018 relatif à LIPOROSA. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>4</sup> Avis de la commission de la Transparence du 03/01/2019 relatif à TWICOR. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>5</sup> Lorsqu'une dose de 40 mg de rosuvastatine est envisagée, une association libre avec 2 fois 20 mg de rosuvastatine doit être prescrite dans la mesure où le dosage de rosuvastatine à 40 mg n'est pas autorisé en France.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« SUVREZA est une association à dose fixe indiquée en traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses, mais en tant que produits distincts, en complément du régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. »

## 04 POSOLOGIE

---

### « Posologie

Le patient doit être sous un régime alimentaire hypolipidémiant adapté et doit poursuivre ce régime pendant le traitement par SUVREZA.

SUVREZA ne convient pas à un traitement initial. L'initiation du traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles. La détermination des posologies individuelles adéquates est nécessaire avant le passage à l'association fixe au dosage correspondant.

Les patients doivent utiliser le dosage qui correspond à leur traitement antérieur.

La dose recommandée est d'un comprimé de SUVREZA une fois par jour.

### Co-administration avec des chélateurs des acides biliaires

SUVREZA doit être pris au moins 2 heures avant, ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires (voir rubrique 4.5).

### Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de SUVREZA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

### Sujet âgé

Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients âgés de plus de 70 ans (voir rubrique 4.4). L'association ne convient pas à un traitement initial. L'initiation du traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles. La détermination des posologies individuelles adéquates est nécessaire avant le passage à l'association fixe au dosage correspondant.

### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh compris entre 5 et 6). Le traitement par SUVREZA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh compris entre 7 et 9) ou sévère (score de Child Pugh > 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2.). SUVREZA est contre-indiqué chez les patients atteints d'une affection hépatique active (voir rubrique 4.3).

### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine <60ml/min). L'utilisation de SUVREZA chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée pour toutes les doses (voir rubriques 4.3 et 5.2).

### Origine ethnique

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets asiatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2). La dose initiale recommandée pour les patients d'origine asiatique est de 5 mg de rosuvastatine. L'association à dose fixe ne convient pas à un traitement initial. Les substances actives doivent être utilisées individuellement pour initier le traitement ou pour modifier la posologie.

### Polymorphismes génétiques

Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Pour les patients présentant ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de SUVREZA est recommandée.

### Posologie chez les patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie

La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie (voir rubrique 4.4). L'association à dose fixe ne convient pas à un traitement initial. Les substances actives doivent être utilisées individuellement pour initier le traitement ou pour modifier la posologie.

### Traitement concomitant

La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (dont la rhabdomyolyse) est accru lorsque SUVREZA est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine en raison d'interactions avec ces transporteurs protéiques (par ex. la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, dont les associations de ritonavir avec atazanavir, lopinavir, et/ou tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5).

Chaque fois que cela est possible, il faut envisager d'utiliser d'autres médicaments et, si nécessaire, envisager l'interruption temporaire du traitement par SUVREZA. Dans des situations où la co-administration de ces médicaments avec SUVREZA est inévitable, le bénéfice et le risque liés au traitement concomitant ainsi que des ajustements de la posologie de la rosuvastatine doivent être évalués attentivement (voir rubrique 4.5).

### **Mode d'administration**

Administration par voie orale. SUVREZA peut être administré à tout moment de la journée, avec ou sans nourriture.

Le comprimé doit être avalé entier avec un verre d'eau. »

## 05 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Indications et conditions particulières
Danemark	Oui	Indication de l'AMM
Suède	Oui	
Belgique	Oui	
Bulgarie	Oui	
Chypre	Oui	
Finlande	Oui	
Grèce	Oui	
Hongrie	Oui	
Italie	Oui	
Croatie	Oui	
Roumanie	Oui	
Allemagne	Oui	
Norvège	Oui	
Espagne	Oui	
Pologne	Oui	
Portugal	Oui	
République Tchèque	Oui	
Slovénie	Oui	
Slovaquie	Oui	

Les spécialités SUVREZA sont, à ce jour, pris en charge en République Tchèque et Slovaquie. L'évaluation est actuellement en cours dans les autres pays.

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 06.1 Efficacité

► La demande d'inscription repose sur une étude d'interactions médicamenteuses (étude EEI-P3-683) et deux études de pharmacocinétique, croisées, randomisées, ouvertes, monocentriques, réalisées chez des sujets adultes sains de sexe masculin, qui ont démontré la bioéquivalence entre une prise unique :

- de l'association fixe rosuvastatine 40 mg / ézétimibe 10 mg et de l'association libre de ses deux constituants à la même dose chez 58 sujets (étude ZNV-P5-545),
- de l'association fixe rosuvastatine 40 mg / ézétimibe 10 mg et de l'association libre de ses deux constituants à la même dose chez 58 sujets (étude ZNV-P1-549) ; à noter que la formulation était différente de celle du produit fini enregistré.

► Le laboratoire a fait état de 4 études cliniques de phase III, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association libre rosuvastatine/ézétimibe sur la réduction du taux de LDL-c :

- L'étude ACTE<sup>6</sup>, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, de 6 semaines, a comparé l'ajout d'ézétimibe 10 mg à un traitement stable par rosuvastatine 5 ou 10 mg par rapport à un doublement de la posologie de la rosuvastatine de 5 à 10 mg ou de 10 à 20 mg chez 440 patients adultes avec une hypercholestérolémie non contrôlée et à risque modéré à élevé de maladie coronaire (avec ou sans antécédents de maladie athéroscléreuse). A noter qu'aucune association fixe de rosuvastatine 5 mg et d'ézétimibe 10 mg n'est disponible en France.

<sup>6</sup> Bays HE et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol. 2011;108:523-30.

- L'étude EXPLORER<sup>7</sup>, randomisée, ouverte, multicentrique, de 6 semaines, a comparé l'association de rosuvastatine 40 mg + ézétimibe 10 mg par rapport à une monothérapie par rosuvastatine 40 mg chez 469 patients adultes avec hypercholestérolémie isolée et à haut risque cardiovasculaire (avec ou sans antécédents de maladie athéroscléreuse). A noter que l'association rosuvastatine / ézétimibe a été utilisée en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (hors-recommandation) et qu'aucune association fixe de rosuvastatine 40 mg et d'ézétimibe 10 mg n'est disponible en France.
  - L'étude GRAVITY<sup>8</sup>, randomisée, ouverte, multicentrique, de 12 semaines, a comparé l'ajout d'ézétimibe 10 mg à de la rosuvastatine 10 ou 20 mg par rapport à l'ajout d'ézétimibe 10 mg à de la simvastatine 40 ou 80 mg, chez 833 patients adultes avec hypercholestérolémie et à un risque cardiovasculaire élevé (maladie coronarienne ou risque de coronopathie équivalent). A noter que l'ézétimibe a été ajoutée aux statines indépendamment du contrôle du taux de LDL-c des patients (hors-recommandation).
  - L'étude MRS-ROZE<sup>9</sup>, randomisée, en double aveugle, multicentrique, de 8 semaines a comparé l'association à dose fixe d'ézétimibe 10 mg et de rosuvastatine 5, 10 ou 20 mg par rapport à la rosuvastatine seule chez 407 patients présentant une hypercholestérolémie primaire. A noter que l'ézétimibe a été ajoutée aux statines indépendamment du contrôle du taux de LDL-c des patients (hors-recommandation).
- ▮ L'efficacité de l'association d'ézétimibe à la rosuvastatine a été démontrée uniquement sur un critère biologique, la réduction des taux de LDL-c ; l'efficacité en termes de morbi-mortalité n'a, à ce jour, pas été démontrée. Aucune donnée clinique permettant d'évaluer l'efficacité des associations fixes rosuvastatine 10 ou 20 mg + ézétimibe 10 mg n'est à ce jour disponible.

## 06.2 Tolérance

### 6.2.1 Données de tolérance avec l'association fixe issues des études de bioéquivalence

Dans l'étude ZNV-P1-549, 14 des 58 patients ayant reçu une dose de chaque traitement ont rapporté un EI : somnolence le plus fréquemment. La plupart de ces effets indésirables étaient considérés comme liée à l'administration du produit (59%), l'incidence d'EI était similaire dans chaque groupe : 11 EI dans chaque groupe dont des maux de tête, nausées, vomissements.

Dans l'étude ZNV-P5-545, 21 des 58 sujets ayant reçu au moins une dose de chaque traitement ont rapporté un événement indésirable (EI) non grave : maux de tête le plus fréquemment. La plupart de ces effets indésirables étaient considérés comme liée à l'administration du produit (73%), l'incidence d'EI était similaire dans chaque groupe dont des vertiges.

Aucun évènement indésirable grave ou décès n'a été rapporté et aucun sujet n'est sorti d'étude pour raison de tolérance dans ces deux études de pharmacocinétique.

### 6.2.2 Données issues du RCP

#### Effets indésirables

«Les effets indésirables rapportés précédemment avec l'un des composants individuels (ézétimibe ou rosuvastatine) peuvent constituer des effets indésirables potentiels avec SUVREZA.

<sup>7</sup> Ballantyne CM et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007;99:673-80.

<sup>8</sup> Ballantyne CM et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis.* 2014;232:86-93.

<sup>9</sup> Kim, Kyung-Jin et al. "Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZEtimibe)." *Cardiovascular therapeutics.* 2016;371-82.

Dans des 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, 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 indésirables était similaire pour l'ézétimibe et le placebo. De même, le taux d'interruptions du traitement en raison d'effets indésirables était comparable entre l'ézétimibe et le placebo.

Les événements indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement légers et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine sont sortis d'étude en raison d'événements indésirables».

### 6.2.3 Plan de gestion des risques

Les risques identifiés ou potentiels importants ainsi que les informations manquantes intégrés dans le plan de gestion des risques de SUVREZA (version mars 2018) sont les suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	Rhabdomyolyse / myopathie y compris nécrosante à médiation immunitaire, Fonction hépatique anormale : augmentation des transaminases, hépatite, jaunisse.
<b>Risques importants potentiels</b>	Aucun
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation lors de la grossesse et de l'allaitement.

## 07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>10,11,12,13,14</sup>

### 07.1 Hypercholestérolémie primaire (non familiale et familiale hétérozygote)

La prise en charge de l'hypercholestérolémie primaire varie en fonction du risque cardiovasculaire du patient (incluant l'existence d'antécédents de maladies cardiovasculaires), de la concentration en LDL-c et de l'objectif visé. Elle a pour objectif de réduire le taux de LDL-c en dessous d'une valeur cible afin de réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires.

Les mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation des graisses, exercice physique) et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, diabète...) sont systématiquement recommandées chez tous les patients nécessitant une prévention cardiovasculaire. Un traitement hypolipémiant sera d'emblée associé aux mesures hygiéno-diététiques chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé en prévention primaire (tels qu'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote) et chez tous les patients en prévention secondaire.

#### ► Hypercholestérolémie non familiale

Chez les patients pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines sont recommandées en première intention. En cas de non atteinte des objectifs, une intensification de la statine jusqu'à la dose maximale tolérée ou une substitution par une autre statine plus puissante est à envisager. Chez les patients restant non contrôlés malgré un

<sup>10</sup> Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J.2016;37:2999-3058.

<sup>11</sup> HAS. Fiche mémo - Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février 2017

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Nordestgaard BG et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 2013;34:3478-90.

<sup>14</sup> Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal.2016;37:2315-81.

traitement par statine à dose maximale tolérée, il est recommandé d'associer l'ézétimibe, ou en dernier lieu la cholestyramine. Un inhibiteur de la PCSK9 peut être envisagé chez certains patients à très haut risque cardiovasculaire, restant non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant associant une statine à la dose maximale tolérée et l'ézétimibe.

La commission de la Transparence a considéré que les inhibiteurs de PCSK9 disponibles (evolocumab et alirocumab) devaient être utilisés en 3<sup>ème</sup> intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (statine + ézétimibe) uniquement :

- chez les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique et restants non contrôlés ( $\geq 0,7$  g/L) malgré le traitement hypolipémiant pour la spécialité REPATHA (evolocumab)<sup>15</sup> ;
- chez les patients adultes ayant un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c  $\geq 0,7$  g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée pour la spécialité PRALUENT (alirocumab)<sup>16</sup>.

### ► Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou en dernier lieu à la cholestyramine. Des LDL-aphérèses peuvent être envisagées en association aux traitements hypolipémiants chez les patients restant avec des taux élevés de LDL-c (LDL-c  $> 3$  g/l en prévention primaire et LDL-c  $> 2$  g/l en prévention secondaire) malgré un traitement hypolipémiant oral optimisé. Elles relèvent d'un recours spécialisé. Les inhibiteurs de la PCSK9 peuvent être envisagés chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et à très haut risque cardiovasculaire (présence de maladie cardiovasculaire établie, antécédents familiaux de coronaropathie à un très jeune âge, taux très élevé de LDL-c, ...), qui ne sont pas contrôlés malgré un traitement associant une statine à une dose maximale tolérée à de l'ézétimibe.

A noter que dans ses avis de 2017<sup>17</sup> et de 2018<sup>15</sup>, la Commission a considéré que les inhibiteurs de la PCSK9, en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé, pouvait être proposé pour la prévention des événements cardiovasculaires uniquement chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé, et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses.

## 07.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote

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 (lomitapide)<sup>18</sup> ou REPATHA (evolocumab)<sup>19</sup>, peuvent être proposées, 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). La surveillance vasculaire régulière des patients est impérative.

<sup>15</sup> Avis de la commission de la Transparence du 5 septembre 2018 relatif à REPATHA. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>16</sup> Avis de la commission de la Transparence du 17 juillet 2019 relatif à PRALUENT. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>17</sup> Avis de la commission de la Transparence du 22 mars 2017 relatif à PRALUENT. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>18</sup> Avis de la commission de la Transparence du 1 juillet 2015 relatif à LOJUXTA. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>19</sup> Avis de la commission de la Transparence du 16 décembre 2015 relatif à REPATHA. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

## **Place de SUVREZA dans la stratégie thérapeutique de hypercholestérolémie primaire et familiale homozygote**

Les spécialités SUVREZA, association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe, sont des médicaments de 2<sup>ème</sup> intention indiqués, en complément des mesures hygiéno-diététiques, en traitement de substitution chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire et familiale homozygote, déjà contrôlés par rosuvastatine et ézétimibe pris simultanément aux mêmes posologies.

Compte tenu des dosages disponibles, ces spécialités ne permettant pas de couvrir l'ensemble de la gamme des dosages utilisés dans l'hypercholestérolémie pour la rosuvastatine (5 mg à 40 mg).

## **08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **08.1 Service Médical Rendu**

- ▶ Les maladies cérébro et cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies peuvent engager le pronostic vital et impacter la qualité de vie par suite de complications.
- ▶ Les spécialités SUVREZA entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▶ Les spécialités SUVREZA, association fixe de rosuvastatine et d'ézétimibe, sont des médicaments de deuxième intention indiqués comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire et familiale homozygote, déjà contrôlés par rosuvastatine et ézétimibe pris simultanément aux mêmes posologies.

#### **▶ Intérêt de santé publique :**

Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins), SUVREZA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hypercholestérolémie primaire et familiale homozygote.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SUVREZA est important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

### **08.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

SUVREZA, association fixe de rosuvastatine 10 ou 20 mg et d'ézétimibe 10 mg, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs aux mêmes doses.

## 08.3 Population cible

Conformément à son libellé d'indication d'AMM, la population cible des spécialités SUVREZA 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg correspond aux patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire et familiale homozygote, déjà contrôlés par rosuvastatine et ézétimibe pris simultanément aux mêmes posologies.

En faisant l'hypothèse que la stratégie de prise en charge de l'hypercholestérolémie est stabilisée, la population cible peut être approchée par des données de population rejointe obtenue à partir des bases de données de l'Assurance Maladie. Elle correspondrait au nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance d'une association libre de rosuvastatine 10 mg mg/ézétimibe 10 mg ou de rosuvastatine 20 mg/ézétimibe 10 mg.

Ainsi, selon les données de remboursement en ville du DCIR, le nombre de patients ayant eu au moins une de ces associations libres<sup>20</sup> était de 40 610 en 2017 et de 55 065 en 2018<sup>21</sup>.

Il est rappelé que la présence des 2 composants sur la même ordonnance n'indique pas nécessairement leurs prises simultanées.

**En conclusion, la population cible de SUVREZA (10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg) est difficilement quantifiable mais peut être estimée à un maximum de 55 000 patients.**

## 09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

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

► **Conditionnements :**

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

---

<sup>20</sup> Les co-délivrances prises en compte ont été les associations libres de rosuvastatine (code ATC : C10AA07, en ne gardant que les dosages 10 mg et 20 mg) + ézétimibe (code ATC : C10AX09) durant l'année 2017 et 2018.

<sup>21</sup> Le minimum a été approché par les co-prescriptions/co-dispensations et le maximum par les patients ayant présenté au remboursement l'un et l'autre des médicaments au moins une fois durant l'année, mais sans conditions de concomitance.