

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
20 NOVEMBRE 2019

ézétimibe
EZETROL 10 mg, comprimé

Maintien du remboursement

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire ou familiale homozygote, de la sitostérolémie homozygote et dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent récent de syndrome coronarien aigu et qui ne sont pas contrôlés malgré un traitement en cours par statine à dose maximale tolérée.

01 CONTEXTE

Examen de la spécialité EZETROL réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 28/12/2014.

Lors des derniers avis de renouvellement d'inscription de 2015 et de modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP de 2016¹, la Commission avait considéré que le service médical rendu d'EZETROL **restait important** dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, de l'hypercholestérolémie familiale homozygote et de la sitostérolémie homozygote.

Depuis, EZETROL a fait l'objet d'une extension d'indication dans la prévention des événements cardiovasculaires : « *EZETROL est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine ou avec l'initiation concomitante d'une statine* ». Dans son avis d'avril 2017², la Commission a considéré que le service médical rendu d'EZETROL était :

- **important** chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA) en complément d'un traitement en cours par simvastatine,
- **insuffisant** pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale chez les patients non prétraités par simvastatine.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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.

Prévention des événements cardiovasculaires

EZETROL est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine ou avec l'initiation concomitante d'une statine.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

EZETROL en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérese des LDL).

Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)

EZETROL est indiqué comme traitement adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote. »

¹ Avis de la Commission du :

- 25 novembre 2015 relatif au renouvellement d'inscription d'EZETROL,
- 20 avril 2016 relatif aux modifications des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP (posologie adaptée chez les enfants de 6 à 17 ans).

² Avis de la Commission du 5 avril 2017 relatif à l'extension d'indication d'EZETROL dans la prévention des événements cardiovasculaires.

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Hypercholestérolémie primaire

Les nouvelles données d'efficacité chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire reposent sur :

- Une méta-analyse³, réalisée à partir de 11 études cliniques randomisées comparatives (publiées jusqu'en octobre 2017), dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'association ézetimibe + atorvastatine versus atorvastatine en monothérapie sur le contrôle des paramètres lipidiques (critères intermédiaires).
- Une analyse groupée⁴ des données de 17 études cliniques randomisées, en double-aveugle, comparatives versus comparateur actif ou placebo, dont l'objectif était d'évaluer les effets de différentes stratégies d'adaptations de traitement (ajout d'ézetimibe à la statine en cours, doublement de la dose de statine, passage à une statine plus puissante [rosuvastatine] ou à l'association ézetimibe/simvastatine) sur la variation du taux de LDL-c (critère intermédiaire) chez des patients adultes non contrôlés malgré un traitement par la statine en cours.

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.2 Prévention des événements cardiovasculaires

Les nouvelles données d'efficacité dans cette indication reposent sur une méta-analyse⁵, réalisée à partir de 26 études cliniques (publiées de 2004 à 2018), randomisées, comparatives versus comparateur actif ou placebo (incluant l'étude IMPROVE-IT), avec un suivi \geq 12 mois, dont l'objectif était d'évaluer les effets de l'ézetimibe en association avec d'autres hypolipémiants (statine ou fénofibrate) versus les autres hypolipémiants utilisés seuls ou en association avec un placebo en termes de prévention des événements cardiovasculaires et de mortalité chez des patients adultes avec ou sans maladie cardiovasculaire.

► Ces données sont susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.3 Sitostérolémie

Les nouvelles données d'efficacité reposent sur les résultats d'une étude clinique^{6,7,8}, monocentrique, réalisée en 2 phases off/on de 14 semaines chez 8 patients ayant une

³ Ai C et al. Comparing the combination therapy of ezetimibe and atorvastatin with atorvastatin monotherapy for regulating blood lipids: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2018; 17:239.

⁴ Ambegaonkar BM et al. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. *Atherosclerosis.* 2014; 237:829-37.

⁵ Zhan S et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 ;11:CD012502

⁶ Othman RA et al. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia. *J Pediatr.* 2015; 166:125-31.

⁷ Othman RA et al. Effect of ezetimibe on low- and high-density lipoprotein subclasses in sitosterolemia. *Atherosclerosis.* 2017; 260:27-33.

sitostérolémie et traités par ézétimibe dans le cadre de leurs soins de routine, et dont les objectifs étaient d'évaluer l'effet d'ézétimibe sur la variation de différents paramètres biologiques (nombre et taille des plaquettes, stérol végétal, lipoprotéines, statut thyroïdien).

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.4 Hypercholestérolémie familiale homozygote

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité dans cette indication.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 17 octobre 2012 au 31 octobre 2017). L'exposition cumulée à l'ézétimibe est estimée à 45 850 654 patient-années (17 322 683 patient-années durant la période couverte par le présent PSUR).

Au cours de cette période, deux signaux de tolérance ont été réfutés et clôturés : cancer (tumeur maligne) (signal détecté dans les précédents PSUR) et insuffisance rénale (nouveau signal).

Les événements suivants, faisant l'objet d'une surveillance étroite, ont été examinés à la demande des agences sanitaires : rhabdomyolyse / myopathie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, pancréatite, hypersensibilité incluant réactions cutanées et angioedème, tumeurs malignes. Aucun nouveau problème de sécurité lié à ces événements n'a été identifié et aucune modification de l'information de référence n'a été nécessaire.

L'information de référence pour l'ézétimibe a été mise à jour pour inclure la nouvelle indication dans la prévention des événements cardiovasculaires, les résultats de l'étude IMPROVE-IT et la définition de la rhabdomyolyse dans l'étude IMPROVE-IT.

► Plan de gestion des risques (PGR)

Les risques importants identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le PGR européen d'EZETROL (version 3.2) sont les suivants :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Rhabdomyolyse/Myopathie- Fonction hépatique anormale- Hypersensibilité- Interaction médicamenteuse avec la warfarine, un autre anticoagulant coumarinique, ou fluindione- Interaction médicamenteuse avec la ciclosporine
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Cholécystite/cholélithiase- Pancréatite
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement- Expérience d'essais cliniques limitée chez les enfants de 10 à 17 ans au-delà d'un an et chez les enfants de 6 à 10 ans au-delà de 12 semaines. Aucune expérience clinique chez les enfants de moins de 6 ans.

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « 4.3 Contre-indications », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ou « 4.8 Effets indésirables » n'a été réalisée depuis les précédents avis de la Commission^{1,2}.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

⁸ Othman RA et al. Thyroid Hormone Status in Sitosterolemia Is Modified by Ezetimibe. J Pediatr. 2017 ;188:198-204.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2019), le nombre de prescriptions de la spécialité EZETROL est estimé à 1 110 861.

EZETROL est majoritairement prescrit dans les hypercholestérolémies essentielles (34% des prescriptions) par les médecins généralistes (90% des prescriptions).

05 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur les hypercholestérolémies, la sitostérolémie, la prévention secondaire des événements cardiovasculaires, et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{9,10,11,12,13,14,15}

Depuis les dernières évaluations par la Commission¹, la place d'EZETROL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

06.1 Service Médical Rendu

6.1.1 Hypercholestérolémies primaires, hypercholestérolémies familiales homozygotes et sitostérolémies homozygotes

- ▮ Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables d'EZETROL est moyen dans ces indications.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

⁹ 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.

¹⁰ HAS. Fiche mémo - Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février 2017

¹¹ Catapano AL et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2016; 37:2315-81.

¹² Roffi M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37:267-315.

¹³ Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016; 37:2315-2381.

¹⁴ Grundy SM et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018 ;120.

¹⁵ 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 ;35:2146-57.

► Dans les hypercholestérolémies primaires (familiales hétérozygotes et non familiales), les hypercholestérolémies familiales homozygotes et les sitostérolémies homozygotes, EZETROL est un traitement de 2^{ème} intention qui doit être réservé aux patients qui ne sont pas contrôlés par une statine seule ou en cas d'intolérance aux statines. Dans les sitostérolémies, EZETROL est un traitement de 1^{ère} intention.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : EZETROL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EZETROL reste important dans ces indications et aux posologies de l'AMM.

6.1.2 Prévention des événements cardiovasculaires

► Les affections cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies et les dyslipidémies mixtes peuvent engager le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif de la survenue d'événements cardiovasculaires.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'EZETROL est important uniquement chez les patients avec antécédent récent de SCA et qui ne sont pas contrôlés malgré un traitement en cours par statine à dose maximale tolérée. Chez les autres patients, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention qui doit être réservé aux patients avec antécédent récent de SCA et qui ne sont pas contrôlés malgré un traitement en cours par statine à dose maximale tolérée.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : EZETROL est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique uniquement chez les patients avec antécédent récent de SCA et déjà traités par statine.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EZETROL est important uniquement chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent récent (< 10 jours)¹⁶ de SCA et qui ne sont pas contrôlés malgré un traitement en cours par statine à dose maximale tolérée.

07 AUTRES 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 les indications :

- Hypercholestérolémie primaire,
- Hypercholestérolémie familiale homozygote,
- Sitostérolémie homozygote,

¹⁶ Défini comme < 10 jours d'après les critères d'inclusion de l'étude de morbi-mortalité IMPROVE-IT.

- **Prévention des événements cardiovasculaires uniquement chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent récent (< 10 jours)¹⁶ de SCA et qui ne sont pas contrôlés malgré un traitement en cours par statine à dose maximale tolérée.**

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

▶ **Conditionnements**

Les conditionnements en boîte de 30 et 90 sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Les conditionnements en boîte de 28 ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 20 novembre 2019
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	EZETROL 10 mg, comprimé B/28 comprimés sous plaquettes thermoformées (CIP : 34009 362 270 7 1) B/30 comprimés sous plaquettes thermoformées (CIP : 34009 373 605 5 5) B/90 comprimés sous plaquettes thermoformées (CIP : 34009 391 700 6 0) B/28 comprimés sous plaquettes pelables unidoses (CIP : 34009 362 269 9 9)
Demandeur	Laboratoire MSD FRANCE
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
AMM	Dates de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) : - 11 juin 2003 : Hypercholestérolémie primaire, hypercholestérolémie familiale homozygote et sitostérolémie homozygote - 10 mai 2016 : Prévention des événements cardiovasculaires Rectificatifs d'AMM en date du 23 mars 2018 et du 22 août 2018 (cf. 02.2 Tolérance). La spécialité EZETROL fait l'objet d'un PGR européen.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. <i>Abrogation de la procédure d'accord préalable du service contrôle médical pour la prise en charge de l'ézétimibe (Journal officiel du 13 janvier 2019).</i> Médicament d'exception : ● Non ○ Oui
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C10 Hypolipémiants C10A Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AX Autres hypolipémiants C10AX09 Ezétimibe