



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 novembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 29 mars 2007 (JO du 9 juillet 2008)

LODALES 20 mg, comprimé enrobé

Boîte de 28, code CIP : 359 790-3

Boîte de 90, code CIP : 371 786-2

LODALES 40 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28, code CIP : 361 109-8

Boîte de 90, code CIP : 372 279-7

Laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE

Simvastatine

Code ATC : C10AA01 (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase – Statines)

Liste I

Date des AMM (nationales) :

LODALES 20 mg : 07/03/1989

LODALES 40 mg : 17/09/2001

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Indications Thérapeutiques :

Hypercholestérolémies :

Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.

Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.

Prévention cardiovasculaire :

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé, en complément de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs (voir rubrique « propriétés pharmacodynamiques »).

Posologie : cf RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel aout 2011), les spécialités LODALES ont fait l'objet de 115 000 prescriptions (102 000 prescriptions de LODALES 20 mg et 13 000 prescriptions de LODALES 40 mg).

LODALES 20 mg a été majoritairement prescrit dans les anomalies lipidiques (73,8 à 74,2% des prescriptions en fonction des présentations).

Le faible nombre de prescriptions de LODALES 40 mg ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Analyse des données disponibles:

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique (analyse post-hoc de l'étude 4S¹) et deux méta-analyses^{2,3} qui confirment l'efficacité de la simvastatine dans la prévention cardiovasculaire.

Après analyse des données collectées dans les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} avril 2006 au 12 avril 2011, certains effets indésirables sont surveillés bien que ces signaux n'aient pas été validés ; il s'agit de : tendinopathies et ruptures tendineuses ; lupus cutanés et systémiques, myasthénies, scléroses amyotrophiques latérales, pneumopathies interstitielles et des interactions avec la colchicine.

Trois enquêtes nationales de pharmacovigilance concernant l'ensemble des statines sont en cours et portent sur : les pneumopathies interstitielles, les troubles sexuels, les gynécomasties et les lupus (procédure en cours à l'Afssaps).

Depuis le précédent renouvellement d'inscription, d'autres modifications du RCP ont été effectuées : ajout de la contre-indication au lactose en cas de galactosémie congénitale ou syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose dans le paragraphe « mises en garde et précautions d'emploi » et ajout du danazol à la liste des traitements associés limitant la posologie de simvastatine dans les paragraphes « mises en garde et précautions d'emploi », « posologie et mode d'administration » et « interactions médicamenteuses ».

Trois demandes de modification sont également actuellement en cours d'évaluation à l'Afssaps :

- Ajout d'une interaction entre la simvastatine et l'acide fusidique (augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse)
- Modification concernant l'interaction simvastatine / niacine
- Modification de la rubrique 4.8 « Effets indésirables » concernant l'ajout de l'insuffisance hépatique comme effet indésirable très rare.

Les données acquises de la science sur l'hypercholestérolémie⁴ et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

L'ensemble de ces données ne donne pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 15 novembre 2006.

¹ Yoshimura A « Simvastatin for Secondary Prévention of All-Cause Mortality and Major Coronary Events in Patients With Mild Chronic Renal Insufficiency » Am.J. Kidney Dis. 2007, 49:373-382.

² « Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy - A meta-analysis of randomized controlled trials. »Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK, Corporate author: Univ.Toronto, Corporate author: Harvard-Med.Sch. *Arch-Intern-Med* 2006, 166:2307-2313

³ «Statin Therapy in Stroke Prevention: A Meta-analysis Involving 121,000 Patients ». O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. *Am J Med* 2008, 121:24-33

⁴ « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique », Afssaps, mars 2005.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Les affections concernées par ces spécialités peuvent engager le pronostic vital du patient par suite de complications cardio-vasculaires.

Le rapport efficacité /effets indésirables de ces spécialités dans les indications « biologiques » est moyen et il est important pour la dose de 40 mg dans les indications « basées sur des études cliniques d'intervention».

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif dans les indications biologiques et préventif dans les indications « basées sur des études cliniques d'intervention».

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements :

Boîtes de 90 : adaptées aux conditions de prescription trimestrielle.

Boîtes de 28: non adaptées aux conditions de prescription.

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.

Taux de remboursement : 65%