



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1 février 2006

PRAVADUAL, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 369873-9)

Boîte de 90 (code CIP : 373769-8)

Laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB

Pravastatine (40 mg/comprimé) + aspirine (81 mg/comprimé)

Liste I

Date de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) : 9 août 2005

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Pravastatine + aspirine

1.2. Indication

« Prévention secondaire : réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, lorsque l'association de pravastatine et d'une faible dose d'acide acétylsalicylique est considérée comme appropriée, en plus de la correction des autres facteurs de risque».

1.3. Posologie

PRAVADUAL est administré par voie orale une fois par jour, de préférence le soir, pendant ou en dehors d'un repas.

Adultes :

La dose recommandée est d'un comprimé par jour.

La dose journalière maximale recommandée de pravastatine est de 40 mg.

Dans toutes les études de prévention de la morbidité et de la mortalité, la seule dose initiale et d'entretien étudiée a été de 40 mg de pravastatine par jour. De plus fortes doses d'AAS sont nécessaires lors de l'instauration du traitement antiagrégant plaquettaire à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde ou d'un angor instable (cf. rubrique 4.4).

Enfants : PRAVADUAL ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Patients âgés : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, sauf s'ils présentent des facteurs de risque prédisposants.

Insuffisance rénale ou hépatique : PRAVADUAL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave (cf. rubrique 4.3). Il convient d'être prudent chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale légère ou modérée.

Traitements concomitants : (cf. RCP : rubrique 4.5).

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

C : Système cardiovasculaire
C 10 : Hypolipémiants (LIPID MODIFYING AGENTS)
C10A : Hypolipémiants et hypotriglycéridémiants (LIPID MODIFYING AGENTS PLAIN)
C10AA : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
C10AA53 : Pravastatine en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

La prise séparée de 40 mg/j de pravastatine et d'aspirine à faible dose.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments indiqués en prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique (dont des statines et des antiagrégants plaquettaires).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

La pravastatine et l'AAS composant cette association ont démontré leur efficacité séparément dans la prévention de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant des antécédents de maladie coronaire (infarctus du myocarde (IDM) ou angor). Leur utilisation concomitante est habituellement recommandée dans cette population.

Une méta-analyse rétrospective reprenant cinq études de prévention secondaire a confirmé le bénéfice clinique d'un traitement associant ces deux principes actifs (bithérapie) par rapport à la prise isolée de chacun d'entre eux (monothérapie).

Le tableau 1 compare les événements cardiovasculaires observés chez les patients recevant l'association pravastatine + AAS versus l'AAS seul, dans la population de 5 études randomisées (LIPID, CARE, REGRESS, PLAC I et PLAC II) ayant inclus un total de 14 671 patients.

Tableau 1 : nombre d'événements et réduction du risque sous l'association pravastatine / AAS comparativement à l'AAS administré seul			
Événement	Pravastatine/ AAS (N = 5 888)	Placebo/ AAS (N = 5 833)	Réduction du risque (95 % CI)
	Nombre (%) de patients		
IDM fatal ou non fatal	445 (7,6)	626 (10,7)	31 % (22; 39)
Décès d'origine coronaire ou IDM non fatal	597 (10,1)	830 (14,2)	31 % (23; 38)
AVC ischémique	134 (2,3)	183 (3,1)	29 % (12; 43)
Décès d'origine coronaire, IDM non fatal ou procédures de revascularisation	1 218 (20,7)	1 543 (26,5)	24 % (18; 30)
Décès d'origine coronaire, IDM non fatal, procédures de revascularisation ou AVC ischémique	1 314 (22,3)	1 661 (28,5)	24 % (19; 30)

Le tableau 2 compare les événements cardiovasculaires observés chez les patients ayant l'association pravastatine + AAS et la pravastatine seule, issus de la cohorte non randomisée n'ayant pas reçu d'AAS dans les cinq études.

Tableau 2 : nombre d'événements et réduction du risque sous l'association pravastatine / AAS comparativement à la pravastatine administrée seule			
Événement	Pravastatine + AAS (N = 5 888)	Pravastatine administrée seule (N = 1 436)	Réduction du risque (95 % CI)
	Nombre (%) de patients		
IDM fatal ou non fatal	445 (7,6)	125 (8,7)	26 % (10; 39)
Décès d'origine coronaire ou IDM non fatal	597 (10,1)	196 (13,7)	37 % (25; 46)
AVC ischémique	134 (2,3)	44 (3,1)	31 % (3; 51)
Décès d'origine coronaire, IDM non fatal ou procédures de revascularisation	1 218 (20,7)	308 (21,5)	11 % (-0,6; 22)
Décès d'origine coronaire, IDM non fatal, procédures de revascularisation ou AVC ischémique	1 314 (22,3)	341 (23,8)	14 % (2; 23)

Une analyse supportive a montré que les effets de l'association pravastatine + AAS étaient confirmés au cours des 5 années de suivi (Cf. RCP).

Données chez le patient âgé

Au cours des cinq études (CARE, LIPID, REGRESS, PLAC I, PLAC II) de la méta-analyse (voir ci-dessus), 35% des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 0,8% étaient âgés de 75 ans et plus. Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus dans chaque groupe de traitement était de : 1 982 (34%) dans le groupe pravastatine + AAS, 534 (37%) dans le groupe pravastatine + placebo, 2 017 (35%) dans le groupe placebo + AAS et 534 (37%) dans le groupe placebo + placebo.

Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes, toutefois une sensibilité plus grande chez certains individus plus âgés ne peut être exclue.

3.2. Effets indésirables

Le profil d'effets indésirables de PRAVADUAL attendu est celui de l'association de ses deux composants pris séparément.

3.3. Conclusion

Les résultats de la méta-analyse ne permettent pas d'apprécier l'intérêt d'une association fixe de pravastatine 40 mg/j et d'aspirine à faible dose (PRAVADUAL) en comparaison à un traitement associant une autre statine à un antiagrégant plaquettaire. Il est donc difficile de situer l'apport de cette association dans la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, il n'est pas établi que :

1. cette association à dose fixe soit plus efficace pour atteindre l'objectif du traitement de ces patients que la prise séparée des deux médicaments,
2. la prise de cette association permette d'améliorer l'observance au traitement.
3. les doses de cette association soient appropriées à une proportion importante de patients.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Il s'agit d'un traitement prescrit en prévention secondaire chez le patient coronarien.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association pravastatine 40 mg et de l'aspirine à faible dose est important.

La Commission considère que PRAVADUAL est destiné à se substituer, chez les patients dont le traitement justifie un traitement par la pravastatine à la posologie de 40 mg/j et un traitement par l'aspirine à faible posologie, à la prise séparée de ces deux médicaments.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau induit par les maladies cardiovasculaires, notamment chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable, est important.

Il existe un besoin de santé publique dans la mesure où la prise en charge de ces patients n'est pas actuellement optimale¹. Une amélioration de l'observance et/ou un recours plus systématique à une bithérapie associant une statine et un antiagrégant plaquettaire conformément aux recommandations françaises et internationales pourraient contribuer à réduire la morbi-mortalité. Néanmoins, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité avec PRAVADUAL (pravastatine 40 mg/j + faible dose d'aspirine) en comparaison à une autre association d'un antiagrégant plaquettaire et d'une statine (absence de comparaison) ainsi que par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs (en particulier en raison de l'absence de données démontrant une amélioration de l'observance). Il n'est donc pas établi que PRAVADUAL apporte une réponse à ce besoin de santé publique.

En conclusion, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

Le service médical rendu de PRAVADUAL est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

PRAVADUAL, association fixe de pravastatine 40 mg/comprimé et d'aspirine 81 mg/comprimé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à la prise séparée de ces deux principes actifs dans la prise en charge des patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé (en prévention secondaire), lorsque l'association de 40 mg/j de pravastatine et d'une faible dose d'aspirine est considérée comme appropriée, en plus de la correction des autres facteurs de risque.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

En prévention secondaire après un infarctus du myocarde ou un angor instable, la Commission considère que PRAVADUAL est destiné à se substituer, chez les patients dont le traitement justifie un traitement par la pravastatine à la posologie de 40 mg/j et un

¹ Un nombre important de ces patients ne bénéficieraient pas actuellement d'une telle association (bithérapie) malgré ce que préconise les recommandations de prise en charge.

traitement par l'aspirine (à une posologie de l'ordre de 80 mg/j), à la prise séparée de ces deux médicaments. Ce traitement vient en complément de la correction des autres facteurs de risque. L'intérêt de cette association dans la prise en charge des patients par rapport à la prise séparée des deux médicaments n'est pas établi.

Par ailleurs, cette spécialité n'est pas adaptée à la prise en charge de tous les patients.

La posologie optimale de l'aspirine dans cette indication est discutée et doit être adaptée à la situation clinique du patient. Selon les recommandations de la société européenne de cardiologie, les posologies d'aspirine vont de 75 à 160 mg/j en prévention secondaire après infarctus du myocarde.

La prescription d'une statine est préconisée chez la majorité de ces patients. Si, chez les patients sans élévation de leur taux de cholestérol, une posologie de 40 mg de pravastatine est adaptée (posologie efficace dans les études d'intervention en prévention secondaire), en revanche, chez les patients dont le taux de cholestérol est élevé, la posologie de 40 mg/j peut être insuffisante pour atteindre la cible thérapeutique en termes de LDL-cholestérol.

4.4. Population cible

La population cible de PRAVADUAL est définie par les patients pour lesquels un traitement par 40 mg/j de pravastatine et par une faible dose d'aspirine (75 à 160 mg/j) est considéré comme approprié dans le cadre de la prévention secondaire (patients avec antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable, quel que soit le taux de cholestérol).

La Commission ne dispose pas de données permettant d'estimer le nombre total de patients relevant de la prescription d'une statine et d'un antiagrégant plaquettaire à faible dose en prévention secondaire. Selon le laboratoire, le nombre de patients en prévention secondaire diagnostiqués après infarctus du myocarde ou angor instable serait de l'ordre de 825 000 patients (données d'une étude THALES réalisée en 2004).

En fait, seule une proportion réduite de ces patients (pour une durée de traitement inconnue) pourrait relever d'un traitement par PRAVADUAL.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/30 et B/90) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/30 et B/90).

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%.