

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1^{er} octobre 2014**OMACOR, capsule molle**

B/ 28 (CIP : 34009 357 025 8 6)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

DCI	Esther éthylique d'omega 3
Code ATC	C10AX06 (Hypocholestérolémiants, hypotriglycéridémeints)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 02/10/1995 Pays membre rapporteur : Royaume-Uni
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	2012 C Système cardiovasculaire C10 Hypolipémiants C10A Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AX Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AX06 oméga 3

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12 janvier 2010 (JO du 23 janvier 2010) uniquement dans l'indication "Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) » ; l'indication « *Hypertriglycéridémies* » n'ayant jamais été prise en charge (**SMR insuffisant attribué par la Commission de la Transparence dans l'avis d'inscription en date du 24/04/2002**).

Rappel du contexte :

Par un courrier en date du 26 juin 2012 la Direction Générale de la Santé a saisi la Commission de la transparence afin qu'elle réévalue la spécialité OMACOR dans son indication « Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) », considérant notamment :

- d'une part les résultats d'une étude demandée par le CEPS en janvier 2005, dont l'objectif était de vérifier, en situation réelle, l'impact d'OMACOR sur la santé des patients notamment en termes de mortalité, déposés auprès de l'unité méthodologie et études post-inscription de la HAS,
- d'autre part, les publications récentes relatives à l'efficacité d'OMACOR en prévention secondaire.

En conséquence, une réévaluation de cette spécialité a été réalisée par la Commission.

Dans son avis du 2 octobre 2013, la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu par OMACOR était insuffisant sur les arguments suivants :

- « En prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des traitements de références (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, IEC ou sartans) qui ont démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité.
- L'étude GISSI-Prevenzione, avait initialement démontré un bénéfice clinique d'OMACOR en termes de morbi-mortalité en tant que traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence utilisés dans cette étude (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants et IEC). Cette étude ancienne (1998), ouverte, reposait sur des stratégies thérapeutiques non optimales, avec notamment seulement 4,7% des patients traités par un hypocholestérolémiant à l'inclusion et 28,6% à 6 mois.
- Les résultats d'études récentes, de méthodologie rigoureuse (études cliniques randomisées, méta-analyses), avec des effectifs importants, n'ont pas mis en évidence d'efficacité d'OMACOR en prévention secondaire, sur l'ensemble des critères primaires et secondaires, et

sur l'ensemble des sous-groupes prédéfinis, chez des patients traités selon les recommandations actuelles (prise en charge optimale).

Ainsi, dans le cadre d'une prise en charge optimale de la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde comprenant notamment les statines associées aux antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, sartans, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), l'intérêt des oméga 3 dans la prise en charge des patients coronariens ne peut être clairement établi. »

Le Ministre de la santé et de la sécurité sociale ayant signifié au laboratoire son intention de radier la spécialité OMACOR, le laboratoire a, conformément à l'article R163-13 du Code de la sécurité sociale, demandé à être entendu par la Commission de la transparence. A l'issue de cette audition, qui a eu lieu le 28 mai 2014, la Commission de la transparence a considéré que les informations présentées par le laboratoire n'étaient pas de nature à modifier son avis du 2 octobre 2013.

Cette spécialité étant à l'heure actuelle toujours inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, la Commission procède à l'examen de la demande de renouvellement de l'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« *Post-infarctus du myocarde* : Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

Hypertriglycémies : Hypertriglycémies endogènes, en complément d'un régime dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate :

- Type IV en monothérapie.
- Type IIb/III en association avec les statines, lorsque le contrôle des triglycérides est insuffisant. »

<i>Note : l'indication « hypertriglycémies » n'est pas remboursable</i>

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fait état de 5 études (GISSI-Prevenzione¹, OMEGA², Poole³ *et al.*, Macchia⁴ *et al.* et EOLE) déjà analysées par la Commission dans ses avis d'avril 2002 à mai 2014.

Pour plus d'informations sur ces études, se reporter aux avis précédemment rendus par la commission (avis du 24/04/2002, 21/10/2009, 2/10/2013 et du 28/05/2014).

04.2 Tolérance

► Données issues du bilan de pharmacovigilance couvrant la période du 1^{er} août 2012 au 12 mai 2014 :

Au cours de cette période, 7 cas de pharmacovigilance ont été observés correspondant à 12 effets indésirables, dont 1 grave inattendu (pancréatite aiguë). Les effets indésirables les plus fréquents ont été les affections gastro-intestinales, les affections du rein et des voies urinaires et affection de la peau.

► Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (>1%) sont les dyspepsies et les nausées.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données de l'IMS-EPPM (cumul mobile printemps 2014), OMACOR a fait l'objet de 327 301 prescriptions.

OMACOR est prescrit principalement dans les cardiopathies (58,1%) et les anomalies lipidiques (24%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde^{5,6,7} et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 28 mai 2014, la place d'OMACOR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico Lancet 1999 ; 354, pp 447-455.

² Rauch B. et al. OMEGA, a Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the Effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Guideline-Adjusted Therapy After Myocardial Infarction. Circulation, 2010 ; 122:2152-59.

³ POOLE et al. Omega-3 Fatty Acids and Mortality Outcome in Patients With and Without Type 2 Diabetes After Myocardial Infarction : A Retrospective, Matched-Cohort Study. Clinical Therapeutics 2013 ; 35:40-51.

⁴ MACCHIA A. et al. Exploratory Analysis on the Use of Statins with or without n-3 PUFA and Major Events in Patients Discharged for Acute Myocardial Infarction: An Observational Retrospective Study. PLoS One May 2013 ; Vol 8, Issue 5.

⁵ ESC Guidelines 2008. Acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.

⁶ ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction

⁷ ESC guidelines 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur HJ 2012;33:1635-701.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents des 02/10/2013 et 28/05/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les événements (décès ou accidents cardiovasculaires) qui surviennent après un infarctus du myocarde sont graves et peuvent engager le pronostic vital du patient.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► En prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des traitements de références (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, IEC ou sartans) qui ont démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité.

L'étude GISSI-Prevenzione, avait initialement démontré un bénéfice clinique d'OMACOR en termes de morbi-mortalité en tant que traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence utilisés dans cette étude (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants et IEC). Cette étude ancienne (1998), ouverte, reposait sur des stratégies thérapeutiques non optimales, avec notamment seulement 4,7% des patients traités par un hypocholestérolémiant à l'inclusion et 28,6% à 6 mois.

Les résultats d'études récentes, de méthodologie rigoureuse (études cliniques randomisées, méta-analyses), avec des effectifs importants, n'ont pas mis en évidence d'efficacité des oméga-3, composant d'OMACOR, en prévention secondaire, sur l'ensemble des critères primaires et secondaires, et sur l'ensemble des sous-groupes prédéfinis, chez des patients traités selon les recommandations actuelles (prise en charge optimale).

Ainsi, dans le cadre d'une prise en charge optimale de la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde comprenant notamment les statines associées aux antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, sartans, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), l'intérêt des oméga 3 dans la prise en charge des patients coronariens ne peut être clairement établi.

En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables d'OMACOR ne peut être établi.

► OMACOR a l'AMM en tant que traitement adjuvant mais sa place dans la stratégie thérapeutique est mal établie

► Il existe une alternative non médicamenteuse (complément alimentaire, apport alimentaire).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OMACOR reste insuffisant dans l'indication « Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence », est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

Rappel : L'indication « *Hypertriglycéridémies* : Hypertriglycéridémies endogènes, en complément d'un régime dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate :

- Type IV en monothérapie.
- Type IIb/III en association avec les statines, lorsque le contrôle des triglycérides est insuffisant. »

n'est pas remboursable.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de 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 de l'AMM.