



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 octobre 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter par arrêté du 30 décembre 2004 (JO du 12 janvier 2005)

OMACOR, capsule molle

Flacon de 28 (CIP : 357 025-8)

Laboratoire Pierre Fabre Médicament

Esters éthyliques d'acides Oméga-3 : esters éthyliques d'acide eicosapentaénoïque (EPA : 46%) et d'acide docosahexaénoïque (DHA :38%).

C10AX06

Date de l'A.M.M. : 20/01/1998

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

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Esters éthyliques d'acides Oméga-3 : esters éthyliques d'acide eicosapentaénoïque (EPA : 46%) et d'acide docosahexaénoïque (DHA :38%).

1.2. Indications

« 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).

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. »

Note : cette indication n'est pas remboursable

1.3. Posologie

« Post Infarctus du Myocarde : Une capsule molle par jour.

Hypertriglycéridémies : La dose quotidienne initiale recommandée est de 2 capsule molles. En l'absence de réponse adéquate, la dose peut être augmentée à 4 capsule molles par jour. Il est recommandé d'ingérer les capsule molles au moment des repas afin d'éviter les troubles gastro-intestinaux.

On ne dispose d'aucune information sur l'utilisation d'OMACOR chez l'enfant, chez les patients âgés de plus de 70 ans ou chez l'insuffisant hépatique. Uniquement une information limitée sur l'utilisation d'OMACOR chez l'insuffisant rénal est disponible. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

C : Système cardiovasculaire
C10 : Hypolipémiants
C10A : Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants
C10AX : Autres hypolipémiants et hypotriglycéridémiants
C10AX06 : Triglycérides

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il existe d'autres spécialités à base d'oméga 3 : YSOMEGA indiquée dans « les hypertriglycéridémies endogènes, isolées ou prédominantes, chez les patients à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate » (spécialités non remboursables).

2.3. Médicaments indiqués en prévention secondaires de l'infarctus du myocarde

Hypolipémiants indiqués en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde :

- LODALES ; ZOCOR (simvastatine) : 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 facteurs autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs.
- ELISOR ; VASTEN (pravastatine) : 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, en plus de la correction des autres facteurs de risque.

Autres médicaments indiqués dans la prévention secondaires de l'infarctus du myocarde

Certains antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, sartans, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

3. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la commission du 20 novembre 1996 : Inscription

SMR : OMACOR occupe une place marginal dans la stratégie de traitement des dyslipidémies au regard d'autres produits agissant sur le taux de cholestérol (fibrates et statines).

Avis défavorable à l'inscription.

Avis de la Commission du 24 avril 2002 : extension d'indication

- Traitement adjuvant en prévention secondaire

SMR : Le niveau de service médical rendu par OMACOR, capsule comme traitement adjuvant en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion) est important dans la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.

ASMR : Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde : l'amélioration du service médical rendu est modérée (de niveau III) en termes d'efficacité thérapeutique, compte tenu de la faible réduction de la mortalité observée et de sa place dans la stratégie thérapeutique.

- Hypertriglycéridémies

SMR insuffisant

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

4.1.1. Rappel des données cliniques mentionnées dans l'avis précédent (24 avril 2002) : Etude GISSI – Prevenzione.

Méthodologie : étude comparative randomisée en 4 bras (oméga 3 1g/j, Vitamine E 300mg/j, oméga 3 1g/j + Vitamine E et un groupe contrôle) ouverte, multicentrique réalisée chez 11 324 patients ayant eu un infarctus du myocarde (IDM) dans les 3 mois précédents, suivis pendant 3,5 ans. Ces traitements ont été administrés en association aux traitements post-IDM conventionnels (anti-agrégants plaquettaires, IEC, bêtabloquants et hypolipémiants).

Critères de jugement : analyse en intention de traiter

- critère 1 combiné : mortalité toutes causes confondues, IDM non mortels et accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels
- critère 2 combiné : mortalité cardiovasculaire, IDM non mortels et accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels

Résultats :

Fréquence des événements/Diminution du risque relatif versus groupe contrôle :

	OMACOR (oméga 3 1g/j) n=2 836	OMACOR + Vitamine E n= 2 830	Vitamine E n= 2 830	Contrôle n= 2 828
Critère 1 : n (%)	356 (12,3%)	359 (12,7%)	371 (13,1%)	414 (14,6%)
Diminution de RR	15% [2-26]	14% [1- 26]	11% [-3 – 23]	
Critère 2 : n (%)	262 (9,2%)	285 (10,1%)	286 (10,1%)	322 (11,4%)
Diminution de RR	20% (5 – 32)	12% (-3 – 25)	12% (-4 – 25)	

Conclusion

Une diminution significative des événements cardiovasculaires a été observée avec OMACOR 1g/jour par rapport au bras contrôle : diminution du RR de 15% [2 ; 26] ou 20% [5 ; 32] selon le critère retenu.

4.1.1. Nouvelles données disponibles depuis le précédent avis.

Etude Verboom 2006¹

En 2006, Verboom et al. ont publié une analyse critique des résultats de l'étude GISSI-Prevenzione.

Les auteurs ont conclu que l'amélioration de la survie globale des patients en post-IDM observée dans l'étude GISSI-Prevenzione était corrélée à la réduction significative des morts subites sous oméga 3 en association aux thérapies conventionnelles par rapport au bras contrôle.

¹ Verboom CN, Critical Analysis of GISSI-Prevenzione Trial. Highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acids are effective as adjunct therapy for secondary prevention of myocardial infarction. Herz 2006;31 Suppl 3:49-59.

Etude GISSI-HF 2008 :

L'étude GISSI-HF 2008 {Tavazzi, 2008 }² a comparé l'effet de l'administration d'oméga 3 (1g/j) (n= 3 494) par rapport au placebo (n=3 481) sur la mortalité toutes causes et les hospitalisations chez 6 975 patients insuffisants cardiaques suivis pendant 3,9 ans et traités par rosuvastatine 10 mg (rosuvastatine + omega 3 *versus* rosuvastatine + placebo). OMACOR n'ayant pas d'indication validée chez les insuffisants cardiaques, les résultats de cette étude ne seront pas développés dans cet avis.

4.2. Tolérance

Selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquemment observés (> 1%) sont les suivants : dyspepsie, nausées.

Les données disponibles issues du dernier PSUR (24 janvier 2006 au 22 juillet 2006) n'ont pas conduit à une modification du RCP d'OMACOR.

4.3. Conclusion

L'étude GISSI-Prevenzione, a 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 (Anti-agrégants plaquettaires, IEC, bêtabloquants et hypolipémiants).

Selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquemment observés (> 1%) sont les suivants : dyspepsie, nausées.

Les nouvelles données cliniques disponibles, les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte et ne sont pas susceptibles de remettre en cause les résultats observés dans l'étude GISSI-Prevenzione.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Données DOREMA

Selon les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile hiver 2008/2009), OMACOR a fait l'objet de 198 000 prescriptions.

OMACOR est prescrit principalement dans les anomalies lipidiques (29,8%), les cardiopathies ischémiques (16,7%) et les infarctus du myocarde aigu (26,8%).

Les prescriptions de cette spécialité s'effectuent dans le cadre d'un traitement au long cours (durée moyenne de 62,5 jours) à une posologie moyenne de 1,2 capsules par jour.

Analyse des conditions d'utilisation

La Commission souligne qu'une étude post-inscription avait été demandée par le CEPS en janvier 2005.

Son objectif était de vérifier, en situation réelle, l'impact d'Omacor sur la santé des patients en termes de mortalité, de vérifier que la prescription d'Omacor ne conduit pas à une diminution de l'observance ni des traitements médicamenteux concomitants ni des règles hygiéno-diététiques, enfin de vérifier que l'utilisation d'Omacor est conforme à son RCP dans son indication remboursable.

Cette étude est actuellement en cours de réalisation. La Commission a examiné les données disponibles à 6 mois et reste dans l'attente des résultats définitifs à 24 mois.

² Tavazzi L *et al.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1223-30.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du Service Médical Rendu

L'infarctus du myocarde est une affection grave qui engage le pronostic vital du patient.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'OMACOR est important.

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, inhibiteurs calciques, sartans et IEC). L'étude GISSI-Prevenzione, a 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).

Il existe une alternative non médicamenteuse (régime).

Le service médical rendu par OMACOR comme traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence reste important. La Commission précise que ce service médical rendu sera réévalué dans 2 ans au regard des résultats de l'étude post-inscription actuellement en cours.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique^{1, 2}

Les patients avec antécédents d'IDM ont un risque de récurrence et de décès prématuré élevé ; chez ces patients, le risque de récurrence à un an atteint 8 à 10%.

La prévention secondaire des IDM repose sur une prise en charge globale associant :

- mesures hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, pratique d'une activité physique et régime lorsque le BMI ≥ 30 kg/m² et que la circonférence abdominale est supérieure à 102/88 cm (homme/femme)),
- prise en charge des facteurs de risque associés (Diabète : HbA1c < 6,5%, HTA : PA < 140/90 mmHg, dyslipidémies : LDL-c < 1g/l)

Traitements médicamenteux :

En prévention secondaire de l'IDM, il est recommandé d'associer :

- un antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique 75 à 100 mg/j ou clopidogrel 75 mg/jour),
- un anti-hypertenseur,
- une statine.

Selon l'ESC, les fibrates et les suppléments en oméga 3 doivent être considérés chez les patients intolérants aux statines si TG > 1,5 g/l (1,7 mmol/l) ou HDL-c < 0,4 g/l (1 mmol/l).

Selon l'AHA/ACC, les oméga 3 d'origine alimentaire (poisson) ou sous forme de capsule (1g par jour) peuvent être proposés comme traitement adjuvant pour réduire le risque cardiovasculaire.

Place d'OMACOR

Un bénéfice clinique d'OMACOR en tant que traitement adjuvant en termes de morbi-mortalité en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence a été démontré (étude GISSI-prevenzione).

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence.

Conditionnement : Boîte de 28 : non adaptée 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%

¹ ESC Guidelines 2008 "Acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation"

² ACC/AHA 2007 "Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction, 2007"