

AVIS DE LA COMMISSION

23 juillet 2003

LODALES 20 mg, comprimé enrobé

(B/28)

LODALES 40 mg, comprimé pelliculé

(B/28)

Laboratoires SANOFI SYNTHELABO

simvastatine

Liste I

Date de l'AMM (procédure nationale):

LODALES 20 mg : 27 janvier 2003 (extension d'indication)

LODALES 40 mg : 27 janvier 2003 (extension d'indication)

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

dans les extensions d'indication :

- « Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire avérée, d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathie périphérique avec ou sans hyperlipidémie associée »
- « Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques sans antécédents coronariens ni cérébrovasculaires ayant un haut risque cardiovasculaire avec au moins un des facteurs de risque suivants (hypertension, âge ≥ 65 ans, créatinine élevée, tabagisme présent ou passé), avec ou sans hyperlipidémie associée »

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

simvastatine

1.2. Indications

Indications biologiques :

Hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb et III*) en complément d'un régime adapté et assidu.

Pour ces indications, la poursuite du régime est toujours indispensable.

Nota : Hypertriglycéridémie isolée (type I, IV et V) : la simvastatine n'est pas indiquée.

Indications cliniques basées sur des études cliniques d'intervention :

- **Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire avérée, d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathie périphérique avec ou sans hyperlipidémie associée.**
- **Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques sans antécédents coronariens ni cérébrovasculaires ayant un haut risque cardiovasculaire avec au moins un des facteurs de risque suivants (hypertension, âge $\geq$ 65 ans, créatinine élevée, tabagisme présent ou passé), avec ou sans hyperlipidémie associée.**

Dans les études cliniques 4S et HPS, le traitement par simvastatine a permis de réduire significativement la mortalité totale, le risque d'événements coronaires graves et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

1.3. Posologie

LODALES est administré en une prise de préférence le soir, indifféremment avant, pendant ou après le repas. Des ajustements de posologie, si nécessaire, seront effectués à des intervalles d'au moins 4 semaines.

Prévention des complications cardio-vasculaires :

La dose recommandée de LODALES est de 20 à 40 mg administrée en une prise le soir.

Hypercholestérolémie

Le patient sera mis sous régime hypocholestérolémiant standard avant de recevoir LODALES et devra continuer ce régime pendant le traitement.

La dose habituelle est de 20 mg/jour administrée en une prise le soir. Les patients ayant une hypercholestérolémie légère à modérée (cholestérol total $\geq$ 2.5 g/l -6.5 mmol/l et inférieur à 3 g/l- 7.8 mmol/l après régime) peuvent être traités avec une dose initiale de 10 mg par jour. Chez les patients qui nécessitent une réduction importante des C-LDL (plus de 45%) le traitement peut être initié à 40 mg par jour administrés en une prise le soir. Des ajustements de posologie, si nécessaire, seront effectués comme indiqué plus haut. La posologie journalière maximale est habituellement de 40 mg.

Traitements associés :

Chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur concomitant, la posologie maximale recommandée est de 10 mg/jour.

La simvastatine est efficace seule ou en association avec les chélateurs des acides biliaires.

Chez l'insuffisant rénal :

- L'élimination par voie rénale de la simvastatine étant minime, aucun ajustement de la dose n'est à prévoir chez les malades atteints d'insuffisance rénale modérée.
- Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement sera initié prudemment, s'il s'avère nécessaire. Des posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002-1 :

C : système cardio-vasculaire
10 : hypolipémiants
A : hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants
A : inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
01 : simvastatine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique dans l'extension d'indication

La simvastatine est le seul médicament de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase indiqué dans les sous-groupes de patients suivants :

- patients sans hyperlipidémie, avec des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique.
- patients sans hyperlipidémie, avec des antécédents d'artériopathie périphérique.
- patients diabétiques sans hyperlipidémie, sans antécédent cardio-vasculaire, avec un facteur de risque associé.

Les indications chez d'autres sous-groupes sont couvertes par d'autres statines et notamment par la pravastatine (ELISOR / VASTEN)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans les sous-groupes de patients indiqués plus haut, la simvastatine est le seul médicament ayant fait la preuve d'efficacité en prévention cardio-vasculaire.

Les statines doivent être replacées dans l'ensemble des médicaments visant à traiter les facteurs de risque cardio-vasculaire (antidiabétiques, anti-hypertenseurs, anti-agrégants plaquettaires ...), médicaments qui participent à la prévention de ces risques.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Etude: Heart Protection Study (H.P.S, Lancet 2002, Lancet 2003):

Objectifs :

Comparer les effets d'un traitement par simvastatine 40 mg à ceux d'un placebo, sur la mortalité totale et la morbidité cardio-vasculaire, chez des patients à **haut risque** cardio-vasculaire.

Méthodologie :

- étude multicentrique, randomisée, en double aveugle
 - plan factoriel comparant en double insu simvastatine 40 mg/j et placebo d'une part, vitamines anti-oxydantes (C, E et bêta-carotènes) et placebo d'autre part. Ne sont présentés que les résultats de la comparaison simvastatine 40 mg/j (N=10 269) versus placebo (N=10 267)
 - durée de l'étude : 5,3 ans
 - critères d'inclusion :
 - hommes et femmes entre 40 et 80 ans
 - ayant un haut risque de décès à 5 ans en raison d'antécédents de maladie coronaire, d'AVC ischémique, d'artériopathie des membres inférieurs, de diabète, d'HTA traitée (chez les hommes de 65 ans et plus)
 - ayant un cholestérol total $\geq 3,5$ mmol/l
 - critères de jugement :
 - principaux : mortalité totale ; mortalité par cardiopathie ischémique ; mortalité d'autres causes
 - secondaires : mortalité autre que par cardiopathie ischémique, premier AVC majeur, premier événement coronaire majeur ; premier événement vasculaire majeur
 - caractéristiques des patients inclus dans l'étude : âge moyen 64 ans ; 75% hommes. Sur les 20 536 patients :
 - 4 876 (24%) avaient un antécédent d'angor et 8 510 (41%) avaient un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM). Parmi ces 13 386 personnes, il y avait :
 - 1 460 avec un AVC associé
 - 4 047 avec artériopathie périphérique associée
 - 1 981 avec diabète associé
 - 7 150 (35%) n'avaient pas d'antécédent de maladie coronaire. Parmi ces patients :
 - 1 820 avaient un antécédent d'AVC
 - 2 701 avaient une artériopathie périphérique
 - 3 982 avaient un diabète
- parmi l'ensemble des 20 536 individus, 8 457 (41%) avaient une HTA traitée. En revanche seuls 237 patients (1%) avaient une HTA sans diabète ni antécédent cardio-vasculaire.
- **pour la sous-population des diabétiques** : n = 5 963 :
 - 856 (14%) avaient un antécédent d'angor, 1 125 (19%) un antécédent d'IDM, 1 070 (18%) un antécédent d'autre maladie vasculaire et **2912** (49%) n'avaient aucun antécédent de maladie vasculaire

- 615 (10%) étaient de type 1 et 5 349 (90%) de type 2
- 2 398 (40%) étaient traités pour HTA
- 4 008 (68%) avaient un tabagisme présent ou passé

Par ailleurs, au cours de l'essai, 85% des patients du groupe simvastatine ont régulièrement pris ce traitement et 17% des patients du groupe placebo ont pris une statine en ouvert.

Efficacité :

A 5 ans :

- réduction significative de la mortalité totale (12,9% sous simvastatine contre 14,7% sous placebo)
- réduction significative de la mortalité de cause vasculaire (7,6% sous simvastatine contre 9,1% sous placebo) et dans ce cadre, réduction importante de la mortalité de cause coronarienne (5,7% sous simvastatine contre 6,9% sous placebo)
- réduction non significative de la mortalité de cause non vasculaire
- réduction significative de l'incidence des IDM non mortels (3,5% sous simvastatine contre 5,6% sous placebo). Réduction significative des « épisodes coronaires majeurs » (définis comme l'addition des IDM mortels et non mortels), 8,7% sous simvastatine contre 11,8% sous placebo.
- réduction significative de l'incidence des AVC (4,3% sous simvastatine, 5,7% sous placebo) et dans ce cadre, réduction importante de l'incidence des AVC ischémiques (2,8% sous statine, 4,0% sous placebo) Pas de différence en ce qui concerne les AVC hémorragiques (0,5% sous simvastatine, 0,5% sous placebo)
- réduction significative de l'incidence de la première intervention de revascularisation (9,1% sous simvastatine, 11,7% sous placebo)
- réduction significative des « épisodes vasculaires majeurs » (épisodes coronaires majeurs + AVC + revascularisation) de 25,2% sous placebo à 19,8% sous simvastatine.

	simvastatine (n=10 269)	placebo (n=10 267)	
Mortalité totale (vasculaire et non vasculaire)	1 328 (12,9%)	1 507 (14,7%)	S
- Mortalité d'origine vasculaire	781 (7,6%)	937 (9,1%)	S
dont mortalité d'origine coronaire	587 (5,7%)	707 (6,9%)	S
- Mortalité d'origine non vasculaire	547 (5,3%)	570 (5,5%)	NS
Incidence des IDM non mortels	357 (3,5%%)	574 (5,6%)	S
Incidence des épisodes coronaires majeurs (IDM non mortels + mortalité coronaire)	898 (8,7%)	1 212 (11,8%)	S
Incidence des A.V.C (mortels ou non)	444 (4,3%)	585 (5,7%)	S
Incidence de la première intervention de revascularisations	939 (9,1%)	1 205 (11,7%)	S
Episodes vasculaires majeurs	2 033 (19,8%)	2 585 (25,2%)	S

Effets indésirables :

	simvastatine (n=10 269)	placebo (n=10 267)	
Augmentation ALAT > 4 X valeurs normales	43 (0,42%)	32 (0,31%)	NS
Arrêt traitement pour enzymes hépatiques élevées	48 (0,50%)	35 (0,30%)	NS
Augmentation CPK > 10 X valeurs normales	11 (0,11%)	6 (0,06%)	NS
Arrêt traitement pour symptômes musculaires	49 (0,5%)	50 (0,5%)	NS
Myopathie	10 (0,10%)	4 (0,04%)	NS
dont rhabdomyolyse :	5 (0,05%)	3 (0,03%)	NS
Arrêt traitement pour cause d'effets indésirables	510 (4,8%)	542 (5,1%)	NS

Conclusion

A 5 ans :

L'administration de 40 mg/j de simvastatine permet, par rapport au placebo :

- de réduire le risque relatif de décès toutes causes confondues de 12% (réduction du risque absolu = 1,8%, NNT= 56)
- de réduire le risque relatif de mortalité de cause vasculaire de 16,5% (réduction du risque absolu = 1,5%, NNT = 67) et de diminuer de 17,4% la mortalité d'origine coronaire (réduction du risque absolu = 1,2% NNT=83)

L'administration de 40 mg/j de simvastatine permet de réduire l'incidence :

- des IDM non mortels de 38% (réduction du risque absolu = 2,1%, NNT = 48) et des épisodes coronaires majeurs (IDM mortels+non mortels) de 26% (réduction du risque absolu = 3,1%, NNT = 32)
- des AVC de 25% (réduction du risque absolu = 1,4%, NNT = 71).

L'administration de 40 mg/j de simvastatine permet de réduire le risque relatif des « épisodes vasculaires majeurs » de 22% (réduction du risque absolu = 5,4%, NNT = 19).

La proportion des patients ayant des enzymes hépatiques et musculaires augmentées ne diffère pas entre les groupes simvastatine et placebo. Le taux d'arrêt de traitement ne diffère pas non plus entre ces groupes.

En moyenne, 17% des patients du groupe placebo ont reçu une statine. Les données ne permettent pas de savoir si les effets indésirables observés dans le groupe placebo ne sont pas en réalité survenus parmi les 17% de patients recevant une statine

Le bénéfice relatif, en termes d'épisodes vasculaires majeurs (EVM), est homogène dans l'ensemble des sous-groupes de l'étude.

Le bénéfice absolu est plus important chez les hommes âgés, qui ont un LDL cholestérol et une créatinine élevés, une HTA traitée et des antécédent de maladie vasculaire :

	simvastatine (EVM / patients)	placebo (EVM / patients)	
LDL cholestérol			
< 3 mmol/l	598 / 3 389 (17,6%)	756 / 3 404 (22,2%)	S
≥ 3 <3,5 mmol/l	484 / 2 549 (19,0%)	646 / 2 514 (25,7%)	S
≥ 3,5 mmol/l	951 / 4 331 (22,0%)	1 183 / 4 349 (27,2%)	S
Diabétiques			
avec ATCD coronaires	325 / 972 (33,4%)	381 / 1 009 (37,8%)	S
sans ATCD coronaires	276 / 2 006 (13,8%)	367 / 1 976 (18,6%)	S
avec ATCD vasculaires	141 / 551 (25,6%)	171 / 519 (32,9%)	S
sans ATCD vasculaires	135 / 1 455 (9,3%)	196 / 1 457 (13,5%)	S
LDL < 3 mmol/l	191 / 1 219 (15,7%)	252 / 1 207 (20,9%)	S
LDL ≥ 3 mmol/l	410 / 1 759 (23,3%)	496 / 1 778 (27,9%)	S
âge < 65 ans	263 / 1 675 (15,7%)	341 / 1 696 (20,1%)	S
âge > 65 ans	338 / 1 303 (25,9%)	407 / 1 289 (31,6%)	S

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif

Ces spécialités sont un traitement de première intention.

Pour certaines sous-groupes de patients, la simvastatine est le seul médicament ayant fait la preuve de son efficacité en prévention cardio-vasculaire.

Le service médical rendu par ces spécialités dans ces extensions d'indication est majeur.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

Seules la pravastatine et la simvastatine ont établi leur intérêt en prévention secondaire chez le coronarien, indépendamment du niveau du cholestérol. Pour ce groupe de patients, la simvastatine partage l'amélioration du service médical rendu par la pravastatine.

Seule la simvastatine a établi un intérêt en prévention secondaire chez des patients avec des antécédents d'AVC ou souffrant d'artériopathie périphérique, sans hyperlipidémie.

Seule la simvastatine a établi un intérêt en prévention primaire chez les diabétiques de type 2 ayant un risque cardio-vasculaire élevé, indépendamment de la cholestérolémie, tels que définis au paragraphe 4.3.

Pour ces deux derniers groupes de patients, la simvastatine apporte une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I)

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les patients ayant un cholestérol total < 3,5 mmol/l ont été exclus de l'étude et ne doivent pas être traités.

En prévention secondaire :

La prévention secondaire des événements cardio-vasculaires fait appel aux mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de sel et de graisses, exercice physique, etc.), à l'arrêt de l'intoxication tabagique et à certains traitements (antiagrégants plaquettaires, antihypertenseurs, etc.).

Selon les résultats de l'étude HPS, le traitement par simvastatine permet de :

- diminuer le risque de décès, d'IDM et d'AVC ischémique, après maladie coronaire (angor, IDM), chez les patients avec ou sans hyperlipidémie associée.
- diminuer le risque de survenue de décès, d'IDM et d'AVC ischémique, après AVC ischémique, chez les patients avec ou sans hyperlipidémie associée
- diminuer le risque de survenue de décès, d'IDM et d'AVC ischémique chez les patients souffrant d'une artériopathie périphérique, avec ou sans hyperlipidémie associée.

En prévention primaire, chez le diabétiques de type 2 sans antécédents ischémiques :

La prévention des événements cardio-vasculaires chez le diabétique de type 2 fait appel aux mesures hygiéno-diététiques (exercice physique etc.), à l'arrêt de l'intoxication tabagique, au maintien d'un bon équilibre glycémique et à certains traitements (antiagrégants plaquettaires, antihypertenseurs, etc.).

Chez les patients ayant un diabète de type 2 et un niveau de risque cardio-vasculaire élevé, le traitement par 40 mg de simvastatine permet de diminuer le risque de décès, d'IDM et d'AVC ischémique.

Un risque cardio-vasculaire élevé correspond à :

- une atteinte rénale (protéinurie supérieure à 300 mg/24h ou clairance de la créatinine estimée par l'indice de Cockcroft < 60 ml/min),
- ou, au moins deux des facteurs de risque cardio-vasculaires suivants :
 1. âge supérieur ou égal à 65 ans
 2. hérédité familiale cardio-vasculaire précoce
 3. tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 5 ans
 4. HTA non contrôlée (PAS > 140 mm Hg ou PAD > 80 mm Hg)

La Commission rappelle qu'une **durée minimale de traitement** de deux ans est nécessaire pour voir apparaître un bénéfice lié au traitement.

La Commission rappelle que les résultats de l'étude HPS sur la morbidimortalité ont été observés avec une **dose de simvastatine de 40 mg**.

4.4. Population cible

La population cible de la simvastatine dans les deux indications cliniques peut être déclinée en trois formes :

1. La population globale correspondant à la place du produit dans la stratégie thérapeutique :

Pour la première indication (prévention secondaire) il y aurait environ :

- 1,4 millions d'individus souffrant d'une maladie coronaire (IDM ou angor)
- 700 000 individus souffrant d'une artériopathie périphérique
- 400 000 patients avec antécédents d'AVC ischémique

En prenant en compte une superposition générale de l'ordre de 15% à 20% entre ces affections, on peut estimer la population cible dans cette indication à environ 2,1 millions de personnes.

Pour la deuxième indication (diabète sans antécédents ischémique) :

- environ 60% des 1,7 millions de diabétiques de type 2 n'ont pas d'antécédents vasculaires mais ont une néphropathie diabétique ou au moins deux facteurs de risque (hypertension, âge $\geq$ 65 ans, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 5 ans, hérédité familiale cardio-vasculaire précoce), soit environ 1 million d'individus.

Selon ces estimations, la population cible totale est d'environ **3,1** millions de personnes.

2. La population correspondant aux extensions d'indication par rapport aux anciennes indications de la simvastatine :

Il faut déduire de la population cible précédente les patients déjà traités car ayant une hypercholestérolémie. Selon les données Thales, en 2002 :

- environ 40% des personnes avec antécédents cardio-vasculaires étaient traités par un hypolipémiant et donc en principe avaient une hyperlipidémie. Ce pourcentage prend en compte la prescription de pravastatine, déjà indiquée chez les patients normocholestérolémiques avec antécédents coronaires.
- environ 40% des diabétiques de type 2 étaient traités et donc en principe hyperlipidémiques.

Selon ces estimations, ce sous-groupe correspondant à l'extension d'indication, est d'environ **2** millions de personnes.

3. La population correspondant aux extensions d'indication par rapport aux autres statines (pravastatine) :

De la première population calculée il faut déduire les individus souffrant d'une maladie coronaire et les hyperlipidémiques avec des antécédents d'AVC, d'artériopathie périphérique ou souffrant de diabète, soit :

- pour la première indication, les 1,4 millions d'individus avec maladie coronaire et environ 40% des 1 million de personnes hyperlipidémiques souffrant d'AVC et/ou d'artériopathie périphérique.
- pour la deuxième indication, environ 40% (hyperlipidémiques) des un million de diabétiques avec néphropathie ou avec au moins deux facteurs de risque cardio-vasculaires.

Selon ces estimations, ce sous-groupe correspondant à l'extension d'indication par rapport aux autres statines, est d'environ **1,2** millions de personnes.

Parmi ces populations, 1% ont une cholestérolémie totale < 3,5 mmol/l, cas dans lequel les patients ne doivent pas être traités (Cf. place dans la stratégie thérapeutique).

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%