

AVIS DE LA COMMISSION

10 décembre 2003

FRACTAL 20 mg, gélule

B/28

FRACTAL 40 mg, gélule

B/28

FRACTAL LP 80 mg, comprimé

B/28

Laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT

fluvastatine

Liste I

Date de l'AMM pour l'extension d'indication : 18 juillet 2003

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication :

« Après angioplastie coronaire, le traitement par fluvastatine permet une réduction du risque d'événements coronaires graves »

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

fluvastatine

1.2. Indications :

FRACTAL 20 mg, 40 mg et LP 80 mg :

- **Après angioplastie coronaire, le traitement par fluvastatine permet une réduction du risque d'événements coronaires graves.**

FRACTAL 20 mg et 40 mg :

- Hypercholestérolémies : réduction des hypercholestérolémies pures (II a), mixtes (II b), en complément d'un régime adapté et assidu.

FRACTAL LP 80 mg :

- Réduction des hypercholestérolémies sévères en cas d'échec des posologies plus faibles.

Nota :

Hypercholestérolémie familiale homozygote : chez ces patients, l'absence complète de récepteurs des LDL ne permet guère d'attendre un bénéfice de la fluvastatine.

Hypertriglycéridémie isolée (type I - IV et V) : la fluvastatine n'est pas indiquée.

La poursuite du régime est toujours indispensable.

1.3. Posologie

FRACTAL 20 mg et 40 mg :

La fluvastatine est prescrite en association avec le régime, en prise unique, de préférence le soir, indifféremment avant, pendant ou après le repas.

- Dans les formes modérées des hypercholestérolémies, les doses recommandées sont de 20 à 40 mg, en prise unique quotidienne, à prendre le soir au moment du repas, ou au coucher. Les gélules doivent être avalées intactes, avec un peu d'eau. La réduction maximale du cholestérol-LDL (lipoprotéines de faible densité) étant observée dans un délai de 4 semaines, l'adaptation posologique sera faite après un intervalle d'au moins 4 semaines en fonction de l'évolution de la cholestérolémie et en tenant compte de la présence de facteurs de risque associés.
- Pour des hypercholestérolémies sévères, la posologie peut être portée à deux prises quotidiennes de 40 mg.
- **Après angioplastie coronaire, la dose recommandée est de 80 mg par jour.**

La dose journalière maximale est de 80 mg.

FRACTAL LP 80 mg :

La fluvastatine est prescrite en association avec le régime, en prise unique, de préférence le soir, indifféremment avant, pendant ou après le repas.

Les comprimés doivent être avalés intacts, avec un verre d'eau.

Cette forme est réservée aux hypercholestérolémies sévères : la posologie est de 80 mg (soit un comprimé de FRACTAL LP 80 mg).

La posologie doit être choisie en fonction des taux sériques initiaux de LDL-C et de l'objectif thérapeutique.

Après angioplastie coronaire, la dose recommandée est de 80 mg par jour.

Pour les formes légères ou modérées d'hypercholestérolémies, se reporter à l'information de FRACTAL 20 mg et FRACTAL 40 mg, gélule.

La dose journalière maximale est de 80 mg.

(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC :

C : Système cardio-vasculaire
C10 : Hypolipidémiants
C10A : Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants
C10AA : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
C10AA04 : Fluvastatine.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison : statines dans la prévention secondaire de la maladie coronaire

pravastatine : ELISOR / VASTEN
simvastatine : LODALES / ZOCOR

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement
ELISOR

Le plus économique en coût de traitement
FRACTAL / LESCOL

Le dernier inscrit
LODALES 40 mg / ZOCOR 40 mg (J.O. du 15 décembre 2001)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'aspirine, les bêtabloquants et les IEC ont démontré un bénéfice en prévention secondaire, après accident coronaire.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Etude « LIPS » (JAMA 2002, Vol 287, No 24, 3215-22)

Objectifs :

Comparer les effets d'un traitement par fluvastatine 80 mg/j (n=844) à ceux du placebo (n=833), sur la réduction des événements coronaires graves après angioplastie.

Méthodologie

- essai multicentrique, randomisé, en double aveugle
- durée de l'étude : 3,9 ans
- critères d'inclusion :
 - hommes et femmes entre 18 et 80 ans, ayant subi avec succès une première angioplastie coronaire
 - cholestérol total entre 1,35 et 2,70 g/l (3,5 – 7,0 mmol/l)
- critères de non inclusion :
 - hypertension non contrôlée (PA>180/100 mm Hg) malgré le traitement
 - fraction d'éjection systolique < 30%
 - antécédents d'angioplastie coronaire ou de pontage aorto-coronarien
 - valvulopathie sévère ; cardiomyopathie idiopathique ou cardiopathie congénitale
 - maladie rénale sévère (créatinine plasmatique > 160 µmol/l) ; obésité (BMI > 35 kg/m²)
 - cancer ou autre maladie avec une espérance de vie inférieure à 4 ans.
- critère de jugement principal : survenue d'un événement cardiaque grave, critère composite défini comme :
 - décès d'origine cardiaque, ou
 - infarctus du myocarde non mortel, ou
 - nouvelle procédure de revascularisation.
- critères de jugements secondaires : événement cardiaque grave en excluant les gestes de revascularisation sur la lésion index survenant au cours des 6 premiers mois, mortalité d'origine cardiaque, mortalité globale et de cause non cardiaque, taux de LDL-cholestérol, effets indésirables du traitement.

Efficacité

A 3,9 ans :

- allongement statistiquement significatif du délai de survie sans événement cardiaque grave (1 558 jours avec la fluvastatine contre 1 227 jours avec le placebo)
- réduction significative du nombre de patients ayant eu au moins un événement cardiaque grave (21,4% sous fluvastatine, 26,7% sous placebo)
- réduction significative du nombre de patients ayant eu au moins un événement cardiaque grave, en excluant les gestes de revascularisation sur la lésion index survenant au cours des 6 premiers mois (16,0% sous fluvastatine, 22,5% sous placebo)
- réduction non significative de la mortalité de cause cardiaque (1,5% sous fluvastatine, 2,9% sous placebo)

- réduction non significative du nombre de patients ayant eu un infarctus non fatal (3,6% sous fluvastatine, 4,6% sous placebo)
- réduction non significative du nombre de patients ayant nécessité une procédure de revascularisation supplémentaire (19,8% sous fluvastatine, 23,2% sous placebo)
- réduction significative du taux de LDL-cholestérol (-27% sous fluvastatine, +11% sous placebo).

	fluvastatine (n=844)	placebo (n=833)	
Délai avant la survenue du premier événement cardiaque grave	1 558 jours	1 227 jours	p=0,01
Patients ayant au moins un événement cardiaque grave	181 (21,4%)	222 (26,7%)	p=0,006
dont décès d'origine cardiaque	13 (1,5%)	24 (2,9%)	NS
dont IDM non mortels	30 (3,6%)	38 (4,6%)	NS
dont revascularisation	167 (19,8%)	193 (23,2%)	NS
Décès d'origine cardiaque ou infarctus	42 (5,0%)	60 (7,2%)	NS
Variation du taux de LDL-cholestérol	-27%	+11%	p<0,001

Les courbes de Kaplan-Meier concernant le critère de jugement principal pour les groupes fluvastatine et placebo commencent à se séparer à environ 1,5 ans et continuent à diverger jusqu'à la fin de l'étude.

Effets indésirables

	fluvastatine (n=822)	placebo (n=818)	
Arrêt (temporaire ou permanent) du traitement pour cause d'effet indésirable	174 (21,2%)	196 (24,0%)	NS
Événements indésirables graves imputés au médicament	19 (2,3%)	18 (2,2%)	NS
Augmentation ALAT/ASAT > 3 X normale	10 (1,2%)	3 (0,4%)	NS
Augmentation CPK > 10 X normale	0	3 (0,4%)	NS

Conclusion

A 3,9 ans et après angioplastie coronaire, l'administration de 80 mg/j de fluvastatine a permis, par rapport au placebo :

- de réduire le risque relatif d'événement cardiaque grave de 22% (réduction du risque absolu = 5,3%, nombre de patients à traiter = 19) et de 33% lorsque les gestes de revascularisation survenant au cours des 6 premiers mois sont exclus, et ce pour des taux de cholestérol compris entre 1,35 et 2,70 g/l.
- il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre fluvastatine et placebo sur chacun des critères de mortalité ou de morbidité cardio-vasculaire considéré isolément.

A 3,9 ans, la tolérance du traitement par fluvastatine 80 mg/j n'a pas été différente de celle du placebo.

Une durée minimale de traitement de 1,5 ans est nécessaire pour voir apparaître un bénéfice lié au traitement.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu :

Les atteintes cardio-vasculaires des patients ayant subi une angioplastie peuvent engager le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important, pour une posologie de 80 mg/jour.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif (prévention secondaire)

Ces spécialités sont un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités, dans cette extension d'indication et à la posologie de 80 mg/jour, est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

Le traitement par statine après angioplastie entre dans le cadre de la prévention secondaire de la maladie coronaire. A ce titre, d'autres statines peuvent être utilisées (simvastatine, pravastatine)

Dans cette extension d'indication thérapeutique, la fluvastatine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la simvastatine et à la pravastatine.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

Selon les résultats de l'étude LIPS, le traitement par fluvastatine 80 mg/j permet de diminuer le risque d'événement cardiaque grave après angioplastie coronaire.

Les patients bénéficiant d'une angioplastie sont souvent déjà traités, dans le cadre d'une prévention primaire ou secondaire, par simvastatine ou pravastatine. Dans cette situation, il n'y a pas lieu de changer la statine utilisée.

La Commission rappelle qu'une durée minimale de traitement de 1,5 ans est nécessaire pour voir apparaître un bénéfice lié au traitement.

La Commission rappelle que les résultats de l'étude LIPS sur la morbidimortalité n'ont été observés qu'avec une posologie journalière de fluvastatine de 80 mg.

Une posologie inférieure n'a pas démontré d'efficacité. Par conséquent, le dosage de 20 mg n'est pas adapté pour cette extension d'indication.

4.4. Population cible

Selon les données disponibles (PMSI, 2001), environ 90 000 patients subissent chaque année une angioplastie coronaire.

Parmi ces patients, 70% bénéficient d'une première angioplastie (environ 63 000 patients) et 30% bénéficient d'une intervention pour resténose.

La durée moyenne de vie après angioplastie coronaire serait d'environ 11 ans

Sur ces bases, la population cible de la fluvastatine dans cette extension d'indication serait d'environ 650 000 patients

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 dans cette extension d'indication, pour les spécialités FRACTAL 40 mg et FRACTAL LP 80 mg.

Le dosage à 20 mg n'est pas adapté dans cette extension d'indication.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%