



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

01 février 2006

LODALES 10 mg, comprimé enrobé
B/28

Laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE

simvastatine

Liste I

Date de l'AMM : dernier rectificatif le 21 janvier 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif : simvastatine

1.2. Indications :

Hypercholestérolémies

- Traitement des hypercholestérolémies primitives ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.
- Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.

Prévention cardiovasculaire

- Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires 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 autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs.

1.3. Posologie

La posologie est de 5 à 80 mg/jour administrés par voie orale en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à un maximum de 80 mg/jour administrés en une prise unique le soir. La dose de 80 mg/jour est seulement recommandée pour les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à risque élevé de complications cardiovasculaires.

Hypercholestérolémies

Le patient doit être mis sous régime hypocholestérolémiant standard et doit le poursuivre pendant le traitement par LODALES. La dose initiale usuelle est de 10 à 20 mg/jour administrée en une prise unique le soir. Pour les patients nécessitant une réduction importante du LDL-cholestérol (plus de 45 %), le traitement peut être initié à une posologie de 20-40 mg/jour administrés en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Sur la base des résultats d'une étude clinique contrôlée, la posologie recommandée de LODALES est de 40 mg/jour administré le soir ou de 80 mg/jour répartie en 3 prises : 20 mg, 20 mg et 40 mg le soir. LODALES doit être utilisé en complément d'autres traitements hypolipémiants, par exemple aphérèse des LDL, ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention cardiovasculaire

Chez les patients à risque élevé de maladie coronaire (avec ou sans hyperlipidémie), la posologie usuelle de LODALES est de 20 à 40 mg/jour, administrés en une prise unique le soir. Le traitement médicamenteux peut être initié en même temps que le régime et l'exercice physique. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Traitements associés

LODALES est efficace seul ou en association avec les chélateurs des acides biliaires. La prise de LODALES doit avoir lieu soit 2 heures avant ou 4 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire. Chez les patients prenant de la ciclosporine, du gemfibrozil, d'autres fibrates (excepté le fénofibrate) ou de la niacine à doses hypolipémiantes (1 g/jour), en association avec LODALES, la posologie de LODALES ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients prenant de l'amiodarone ou du vérapamil en association avec LODALES, la posologie de LODALES ne doit pas dépasser 20 mg/jour.

Posologie chez l'insuffisant rénal

Aucune modification posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution et le traitement doit être initié prudemment, s'il s'avère nécessaire.

Utilisation chez le sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, LODALES n'est pas recommandé pour une utilisation pédiatrique.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004 :

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

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

- atorvastatine : TAHOR
- fluvastatine : FRACTAL / LESCOT
- pravastatine : ELISOR / VASTEN
- simvastatine : LODALES / ZOCOR et leurs génériques
- rosuvastatine : CRESTOR

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des hypolipémiants.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune donnée n'a été déposée dans le dossier de transparence. La preuve de l'efficacité et de la tolérance de ce nouveau dosage est explicitée dans le RCP du produit, comme suit. Il est à noter que les études de prévention décrites ont utilisé des posologies de 20 et, surtout, de 40 mg/j de simvastatine.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée

Dans les études comparatives d'efficacité et de sécurité d'emploi de la simvastatine à 10, 20, 40 et 80 mg/jour chez les patients hypercholestérolémiques, les réductions moyennes du LDL-cholestérol ont été respectivement de 30, 38, 41 et 47 %. Les réductions moyennes des triglycérides, chez les patients ayant une hyperlipidémie combinée (mixte) traités par 40 ou 80 mg de simvastatine, ont été respectivement de 28 et 33 % (placebo : 2 %), et les augmentations moyennes du HDL-cholestérol ont été respectivement de 13 et de 16 % (placebo : 3 %).

Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire existante

Dans HPS (Heart Protection Study), les effets du traitement par LODALES ont été évalués chez 20 536 patients (âgés de 40 à 80 ans), avec ou sans hyperlipidémie, ayant une maladie coronaire, une autre pathologie artérielle occlusive ou un diabète. Dans cette étude, 10 269 patients ont été traités par LODALES 40 mg/jour et 10 267 ont reçu un placebo, sur une durée moyenne de 5 ans. A l'inclusion, 6 793 patients (33 %) avaient une valeur de cholestérol LDL inférieure à 1,16 g/l, 5 063 patients (25 %) avaient une valeur comprise entre 1,16 g/l et 1,35 g/l, et 8 680 patients (42 %) avaient une valeur supérieure à 1,35 g/l. Le traitement par LODALES 40 mg/jour, comparé à un placebo, a significativement ($p = 0,0003$) réduit le risque de mortalité totale chez les patients traités par simvastatine (12,9%, 1 328 patients) par rapport au placebo (14,7%, 1 507 patients) ; en relation avec une réduction de 18 % des décès coronariens, respectivement de 5,7 % (587 patients) versus 6,9 % (707 patients) ; $p = 0,0005$ soit une réduction du risque absolu de 1,2 %. La réduction des décès d'origine non vasculaire n'a pas été statistiquement significative. LODALES a également réduit de 27 % ($p < 0,0001$) le risque d'événements coronariens majeurs (critère combiné comprenant infarctus du myocarde non fatals ou décès coronariens). LODALES a réduit de 30 % ($p < 0,0001$) la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne (y compris pontages aorto-coronaires et angioplasties coronaires transluminales percutanées) et de 16 % ($p = 0,006$) les interventions de revascularisation périphériques et autres non coronariennes. LODALES a réduit de 25 % ($p < 0,0001$) le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) en relation avec la réduction de 30 % du risque d'AVC ischémiques ($p < 0,0001$). (Cf. RCP)

Dans l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'effet du traitement par LODALES sur la mortalité totale a été évalué chez 4 444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 2,12 à 3,09 g/l (5,5 à 8,0 mmol/l). Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, les patients ayant une angine de poitrine ou un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ont été traités par un régime, les traitements usuels et soit par LODALES 20-40 mg/jour ($n = 2.221$) soit par un placebo ($n = 2.223$) sur une durée médiane de suivi de 5,4 ans. LODALES a réduit le risque de mortalité de 30 % (réduction du risque absolu de 3,3 %). Le risque des décès coronariens a été réduit de 42 % (réduction du risque absolu de 3,5 %). De plus, LODALES a diminué de 34 % le risque d'événements coronariens majeurs (décès coronariens plus infarctus du myocarde non fatals validés lors de l'hospitalisation et les IDM silencieux). De plus, LODALES a significativement réduit de 28 % le risque d'événements vasculaires cérébraux fatals et non fatals (AVC et accidents ischémiques transitoires). (Cf. RCP)

3.1. Effets indésirables

Selon le RCP, les effets indésirables ont été classés sur la base d'une évaluation des incidences observées dans les essais cliniques portant sur de grands effectifs. Dans ces études, si l'incidence sous simvastatine était inférieure ou égale à celle du placebo, et s'il existait des événements similaires spontanément rapportés ayant une relation de cause à effet, ces effets indésirables étaient classés comme « rares ».

Dans l'étude HPS, les profils de sécurité ont été comparables entre les deux groupes de patients. Les taux d'arrêt de traitement dus à des effets secondaires ont été comparables (4,8% chez les patients sous LODALES 40 mg/jour versus 5,1 % des patients recevant un placebo). L'incidence des atteintes musculaires a été $< 0,1\%$. Une élévation des transaminases ($> 3 \times \text{LSN}$ confirmée par une seconde analyse) est survenue chez 0,21 % des patients traités par LODALES 40 mg/j comparé à 0,09 % ($n = 9$) des patients recevant un placebo.

Les effets indésirables rares ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$) ont été : myopathie, rhabdomyolyse, myalgies, crampes musculaires, anémie, céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique, constipation, douleurs abdominales, flatulence, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, pancréatite, hépatite/ictère, rash, prurit, alopecie, asthénie.

Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains éléments suivants : angio-œdème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélisque, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

3.2. Conclusion

Dans les deux grandes études effectuées avec la simvastatine (4S et HPS), les posologies utilisées ont été de 20 et, surtout, de 40 mg/j.

La simvastatine à 10 mg/j a montré une efficacité sur la diminution du LDL-c. La tolérance de ce médicament en pratique réelle est bonne.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.

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

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques

Intérêt en termes de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie est majeur.

La prévention des événements cardio-vasculaires chez ces patients est un besoin de santé publique actuellement couvert.

Compte tenu des données disponibles sur la posologie de 10 mg/j (bénéfice sur la survenue d'événements cardio-vasculaires non démontré) et des thérapeutiques existantes, notamment les formes 20 et 40 mg de LODALES, il n'est pas attendu d'impact populationnel de ce dosage à 10 mg en termes de morbi-mortalité.

Compte tenu notamment des données actuelles concernant l'observance des traitements préventifs par statines, la transposabilité des résultats des essais sur les statines n'est pas assurée. Une perte d'effet est probable.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité LODALES 10 mg dans ces indications.

Le rapport efficacité/effets indésirables de LODALES 10 mg n'est important que lors du début d'un traitement par simvastatine et chez les patients avec insuffisance rénale. Ce dosage n'est pas adapté au traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

En l'absence de données de morbi-mortalité, le service médical rendu par LODALES 10 mg n'est important que dans les situations suivantes :

- lors de l'instauration du traitement par LODALES
- chez les patients avec une insuffisance rénale sévère.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

La spécialité LODALES 10 mg est un complément de la gamme LODALES. Ce nouveau dosage n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux dosages existants.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'hypercholestérolémie vise à prévenir les maladies cardiovasculaires ischémiques. Elle doit débuter par des mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de graisses, exercice physique) et par la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, HTA, diabète, obésité, sédentarité...). Lorsque ces mesures sont insuffisantes, un traitement hypolipémiant peut être proposé.

Selon les dernières recommandations en vigueur (AFSSAPS, 2005), la conduite thérapeutique est guidée par le risque cardio-vasculaire global du patient, plusieurs niveaux de LDL-c étant proposés comme objectifs du traitement :

- Chez les patients en prévention secondaire ou considérés comme à haut risque, la dose minimale de simvastatine utilisée dans les études a été de 20 mg/j. Le traitement peut être débuté par 10 mg/j, notamment pour tester la tolérance. L'objectif thérapeutique étant de diminuer le LDL-c sous le seuil de 1 g/l, une augmentation sera la plupart du temps nécessaire afin d'atteindre cet objectif.
- En prévention primaire, l'objectif dépend du nombre de facteurs de risque (Cf. AFSSAPS). Le patient peut recevoir le dosage de 10 mg/j en début de traitement. Lorsque cette posologie s'avère insuffisante, une augmentation sera nécessaire afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution et le traitement doit être initié prudemment, s'il s'avère nécessaire.

4.4. Population cible

Selon un rapport de la DGS (GTNDO, 2003), 20% à 30% des adultes seraient hypercholestérolémiques, soit entre 8 et 12 millions de personnes en France.

Selon les données du panel Thalès 2004, la population traitée par un hypolipémiant est estimée à 6,6 millions, dont 4,7 millions par une statine.

Pour atteindre les objectifs thérapeutiques, une grande partie de cette population nécessite l'administration de posologies supérieures à 10 mg/j de simvastatine.

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%