



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 juin 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 24 janvier 2001 (JO du 14 avril 2001).

VASTEN 20 mg, comprimés enrobés sécables
Boîte de 28, code CIP : 332 214-1

VASTEN 40 mg, comprimés
Boîte de 28, code CIP : 351 142-2

Laboratoires Aventis

pravastatine

Date de l'AMM :
VASTEN 20 mg : 10/08/1989
VASTEN 40mg : 17/06/1999

Date du dernier rectificatif clinique d'AMM : 25/05/2005 (modification de la rubrique « posologie » chez l'enfant)

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et collectivités.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

pravastatine sodique

1.2. Indications

Hypercholestérolémie

Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice, perte de poids) est insuffisante.

Prévention primaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'un régime.

Prévention secondaire

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.

Post-transplantation

Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe.

1.3. Posologie

Avant de débuter un traitement par VASTEN, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie doit être éliminée et les patients doivent être soumis à un régime hypocholestérolémiant standard qui doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement.

VASTEN est administré par voie orale, en une prise par jour, de préférence le soir, pendant ou en dehors des repas.

Hypercholestérolémie: la dose recommandée est de 10 à 40 mg une fois par jour. La réponse thérapeutique est observée une semaine après le début du traitement et l'effet maximum d'une dose donnée après quatre semaines. De ce fait, des bilans lipidiques périodiques doivent être pratiqués et la posologie ajustée en conséquence. La dose journalière maximale est de 40 mg.

Prévention cardiovasculaire: dans toutes les études de prévention de la morbidité et de la mortalité, la seule dose initiale et d'entretien étudiée était de 40 mg par jour.

Posologie après transplantation: à la suite d'une transplantation d'organe, la dose initiale recommandée chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur est de 20 mg par jour. En fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques, la posologie peut être augmentée à 40 mg sous stricte surveillance médicale.

Enfants et adolescents (8-18 ans) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote : la dose recommandée est de 10 à 20 mg une fois par jour entre 8 et 13 ans, des doses supérieures à 20 mg n'ayant pas été étudiées dans cette population ; et de 10 à 40 mg par jour entre 14 et 18 ans.

Patients âgés: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, sauf s'ils présentent des facteurs de risque prédisposants.

Insuffisance rénale ou hépatique: une dose initiale de 10 mg par jour est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou d'insuffisance hépatique significative. La posologie doit être ajustée sous surveillance médicale en fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques.

Traitements concomitants: les effets hypolipidémiants de VASTEN sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont majorés en cas d'association à une résine chélatrice des acides biliaires (par ex., cholestyramine, colestipol). VASTEN doit être administré soit une heure avant, soit au moins quatre heures après la résine.

Pour les patients prenant de la ciclosporine, associée ou non à d'autres immunosuppresseurs, le traitement doit être débuté par 20 mg de pravastatine une fois par jour et une augmentation à 40 mg ne doit être réalisée qu'avec précaution.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

VASTEN 20mg

Avis de la commission du 4 octobre 1989.

En l'absence d'études comparatives, la commission ne peut conclure à une amélioration du service médical rendu de la pravastatine par rapport à la simvastatine.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

Avis de la commission du 8 et 22 septembre 1993

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'A.M.M., étant entendu qu'un nouvel examen devra intervenir sur la base du nouveau libellé d'A.M.M.

Avis de la commission du 18 octobre 1995

Extension d'indication (AMM du 9 mars 1995) : « Prévention de l'infarctus du myocarde chez le coronarien connu ayant une hypercholestérolémie sévère ou modérée. La poursuite du régime est toujours indispensable ».

Chez les patients coronariens avec un cholestérol total > 2,5 g/l, l'administration de 40 mg/jour de pravastatine prévient l'infarctus du myocarde.

Dans le cadre de cette stratégie thérapeutique, VASTEN présente un apport thérapeutique majeur.

Avis de la commission du 5 novembre 1997

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'A.M.M.

Avis de la commission du 3 décembre 1997

Extension d'indication thérapeutique à la « prévention de l'infarctus du myocarde chez le sujet indemne de maladie coronarienne symptomatique (prévention primaire) ».

SMR : La pravastatine occupe une place essentielle dans la réduction de la mortalité cardio-vasculaire chez le patient hypercholestérolémique.

ASMR : Dans le cadre du respect stricte de l'A.M.M., VASTEN présente une amélioration du service médical rendu majeure (niveau I), en terme de réduction de la mortalité chez des patients indemnes de maladie coronarienne ayant une hypercholestérolémie sévère ou une hypercholestérolémie modérée permanente lorsqu'il existe un risque cardio-vasculaire élevé du fait d'un autre facteur de risque.

Avis de la commission du 7 juillet 1999

Extension d'indication en « prévention secondaire, chez le coronarien avéré en cas de cholestérolémie normale ou élevée ».

SMR : La place de VASTEN dans la stratégie thérapeutique de la prévention secondaire chez le coronarien avéré est notable.

ASMR : VASTEN apporte une Amélioration du Service Médical Rendu majeure, de niveau I, dans la prévention secondaire chez le coronarien avéré dont le taux de LDL-cholestérol est supérieur ou égal à 1,25 g/l.

Avis de la commission du 5 janvier 2000 – Réévaluation

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : majeur

Avis de la commission du 11 octobre et 20 décembre 2000

Extension d'indication dans le traitement précoce dans les suites d'une transplantation cardiaque, quel que soit le taux de cholestérol sérique initial, et en association à un traitement immunosuppresseur comportant : ciclosporine, prednisone et azathioprine

En association à un traitement immunosuppresseur, VASTEN présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la stratégie thérapeutique du traitement précoce dans les suites d'une transplantation cardiaque .

VASTEN 40mg

Avis de la commission du 2 février 2000

SMR : Le service médical rendu de VASTEN 40mg comprimé est comparable à celui d'VASTEN 20mg comprimé et est majeur.

ASMR : VASTEN 40 mg comprimé complète la gamme VASTEN 20 mg et n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament de comparaison (*ASMR* V).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la commission du 11 octobre et 20 décembre 2000

Extension d'indication dans le « traitement précoce dans les suites d'une transplantation cardiaque, quel que soit le taux de cholestérol sérique initial, et en association à un traitement immunosuppresseur comportant : ciclosporine, prednisone et azathioprine ».

SMR : Le service médical rendu de VASTEN est important.

ASMR : En association à un traitement immunosuppresseur, VASTEN présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la stratégie thérapeutique du traitement précoce dans les suites d'une transplantation cardiaque.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

C : SYSTEME CARDIOVASCULAIRE
10 : HYPOLIPIDEMIANTS
A : HYPOCHOLESTEROLEMIANTS ET HYPOTRIGLYCERIDEMIANTS
A : INHIBITEURS DE L'HMG-COA REDUCTASE
03 : Pravastatine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Indications biologiques :

Ce sont tous les médicaments hypolipidémiants

Prévention primaire chez les patients avec ou sans hyperlipidémie

- simvastatine : LODALES / ZOCOR et leurs génériques
- atorvastatine : TAHOR (chez les patients hypertendus traités ou diabétiques de type II avec facteurs de risque associés)

Prévention secondaire chez les patients avec hyperlipidémie modérée à sévère

- simvastatine : LODALES / ZOCOR et leurs génériques

3.3 Médicaments à même visée thérapeutique

La réduction des événements coronaires chez les patients considérés à risque cardio-vasculaire peut faire appel à plusieurs classes thérapeutiques (anti-hypertenseurs, hypolipémiants, anti-agrégants plaquettaires, antidiabétiques ...), médicaments visant à réduire les facteurs de risque cardio-vasculaire et participant à la prévention coronaire.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

- **Cinq nouvelles études cliniques (adulte) :**
 - Etude PPP¹ : analyse poolée, prévue de façon prospective, des trois grandes études cliniques de prévention menées avec la pravastatine et déjà analysées par la Commission de la Transparence (cf. avis précédents) : étude WOSCOPS (prévention primaire) et CARE et LIPID (prévention secondaire).
 - Etude PROSPER² : étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant évalué, chez des patients âgés de 70 à 82 ans, l'effet de 40mg/j de pravastatine sur la réduction des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires.
 - Etude ALLHAT-LLT³ : étude multicentrique randomisée réalisée en ouvert chez des patients hypertendus dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet de la pravastatine à la posologie de 40 mg/j sur la mortalité totale par rapport à une prise en charge hypolipidémiante dite usuelle. Compte-tenu du caractère en ouvert de cette étude, les résultats ne peuvent pas être pris en compte par la Commission de la Transparence.
 - Etude PROVE-IT⁴ : étude randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer deux stratégies thérapeutiques : pravastatine 40mg (traitement hypolipidémiant à dose usuelle) et atorvastatine 80mg (traitement hypolipidémiant à forte dose) chez des patients récemment hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu.
La méthodologie de cette étude ne permet pas de quantifier l'effet respectif des deux traitements étudiés.
 - Etude PACT⁵ : étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant évalué l'effet à 30 jours sur la morbi-mortalité coronaire et la mortalité totale, d'un traitement par pravastatine à la dose de 20mg/j ou 40 mg/j débuté dans les 24 heures suivant la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un angor instable. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux dosages étudiés.

Les cinq études précitées, ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions des avis précédents de la Commission de Transparence.

¹ The prospective Pravastatine pooling project, Sacks et al., Circulation 2000, Byington et al., Circulation 2001, Simes et al., European Heart Journal 2002, Pfeffer et al., Circulation 2002.

² Shepherd et al. "Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomised controlled trial", The Lancet 2002 ; 360 : 1623-30.

³ The ALLHAT officers "Major outcome in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care", JAMA 2002 ; 288, n°23 : 2998-3044.

⁴ Cannon et al. "Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes", The New England Journal of Medicine april 8, 2004 ; 350 : 1495-1504.

⁵ Cannon et al. "Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes", The New England Journal of Medicine april 8, 2004 ; 350 : 1495-1504.

- ***Une nouvelle étude conduite chez l'enfant (étude non publiée, versée à l'AMM et ayant conduit à la modification de la rubrique posologie dans le rectificatif du 25 mai 2005) :***

Etude en double aveugle, contrôlée versus placebo conduite chez 214 enfants avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités pendant 2 ans. Les enfants (8-13 ans) ont été randomisés sous placebo (n=63) ou sous 20 mg de pravastatine par jour (n=65) et les adolescents (âgés de 14 à 18 ans) ont été randomisés sous placebo (n=45) ou 40 mg de pravastatine par jour (n=41).

L'inclusion dans cette étude nécessitait l'existence d'un parent ayant un diagnostic clinique ou moléculaire d'hypercholestérolémie familiale. La valeur moyenne basale de LDL-C était de 239 mg/dl dans le groupe pravastatine et de 237 mg/dl dans le groupe placebo.

L'analyse des données observées chez les enfants et les adolescents a montré une réduction moyenne significative de LDL-C de -22,9 % et du cholestérol total de -17,2%. Le LDL-C moyen observé a été de 186 mg/dl dans le groupe pravastatine et de 236 mg/dl dans le groupe placebo.

Les effets du traitement par pravastatine étaient similaires dans les deux groupes d'âges.

L'efficacité à long terme d'un traitement par la pravastatine pendant l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

4.2. Effets indésirables/Sécurité

Les données de tolérance issues des études précitées ne modifient pas le profil de tolérance habituel de la pravastatine défini dans le RCP.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données fournies par le laboratoire (IMS-EPPM, cumul mobile avril 2005), VASTEN a fait l'objet de 2 543 000 prescriptions (72% à la dose de 20 mg et 28% à la dose de 40 mg).

VASTEN 20 mg est prescrit dans environ 76% des cas dans la prise en charge des « anomalies du métabolisme » et 9% des cas dans les « cardiopathies ischémiques ».

VASTEN 40 mg est prescrit dans environ 60% des cas dans la prise en charge des « anomalies du métabolisme » et 21% des cas dans les « cardiopathies ischémiques ».

VASTEN 40 mg est associé à la prescription d'anti-agrégants plaquettaires dans 40% des cas et VASTEN 20 mg dans 24% des cas.

Les prescriptions de ces spécialités s'effectuent dans le cadre d'un traitement au long cours à une posologie moyenne de 1 comprimé par jour quelque soit le dosage.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Hypercholestérolémies primaires ou dyslipidémies mixtes :

Les affections concernées par ces spécialités peuvent engager le pronostic vital du patient.
Le rapport efficacité /effets indésirables de ces spécialités dans ces indications est important.
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention après la prise en charge diététique.
Il existe des alternatives médicamenteuses .
Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Prévention primaire et secondaire :

Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.
Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette indication.
VASTEN entre dans le cadre d'un traitement préventif des événements cardiovasculaires.
VASTEN est un traitement de première intention.
Il existe des alternatives médicamenteuses .
Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Post-transplantation

Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe.

La situation en cause dans les suites d'une transplantation cardiaque est grave.
VASTEN entre dans le cadre d'un traitement préventif.
VASTEN, en association à un traitement immunosuppresseur, a fait la preuve de son efficacité dans le traitement précoce dans les suites d'une transplantation cardiaque.
Le service médical rendu par ces spécialités est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'hypercholestérolémie vise à prévenir les maladies cardiovasculaires ischémiques. Elle doit débiter par des mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de graisses, exercice physique) et par la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (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, l'objectif thérapeutique est de diminuer le LDL-c sous le seuil de 1 g/l. Dans ce cas, un traitement par statines peut être débuté en privilégiant celles qui ont démontré leur efficacité sur des preuves cliniques.
- En prévention primaire, l'objectif dépend du nombre de facteurs de risque (Cf. AFSSAPS) et du profil des patients (Hypertendus, diabétiques...). A ce titre, la pravastatine peut être utilisée, comme d'autres statines ayant cette indication.

Compte-tenu de ces recommandations, la place de la pravastatine dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée par rapport aux avis précédents.

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 les indications et aux posologies de l'AMM.

6.3.2. Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription

6.3.3. Taux de remboursement : 65%