



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 septembre 2015

ELISOR 10 mg, comprimé sécable

B/28 (CIP : 34009 332 211 2 6)

ELISOR 20 mg, comprimé sécable

B/28 (CIP : 34009 332 212 9 4)

B/84 (CIP : 34009 371 399 9 1)

ELISOR 40 mg, comprimé

B/28 (CIP : 34009 351 141 6 7)

B/84 (CIP : 34009 371 400 7 2)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	pravastatine sodique
Code ATC (2015)	C10AA03 (Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). Post-transplantation : Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1 du RCP). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (reconnaissance mutuelle)	ELISOR 10 mg – 20 mg comprimé sécable : 10/08/1989 ELISOR 40 mg, comprimé : 17/06/1999	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	C C10 C10A C10AA C10AA03	Système cardiovasculaire Hypolipémiants Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase pravastatine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 8 septembre 2010, la Commission a considéré que le SMR des spécialités ELISOR était important dans les indications de leurs AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

Post-transplantation : Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1 du RCP). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance reposant sur 4 analyse *post-hoc* des études PROSPER^{1,2} et LIPID^{3,4} et deux méta-analyses^{5,6}.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBRER couvrant la période du 31 mars 2008 au 30 mars 2014).

Entre le 01 janvier 2008 et le 31 décembre 2010, le nombre total de patients exposés peut être estimé à 3 672 459 patients.

Au cours de cette période couverte, 1641 événements indésirables ont été notifiés dont 629 graves. Les événements les plus fréquemment rapportés ont été :

- « Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif » (365 événements dont 116 myalgies et 40 spasmes musculaires),
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (200 événements dont 49 fatigues/asthénies, 16 malaises).

En juin 2010, le « MHRA », agissant au nom du « Pharmacovigilance Working Party », a demandé au titulaire de l'AMM d'examiner le risque ou l'incidence du diabète associé à l'utilisation des statines et de fournir un résumé et examen critique des données disponibles pour la pravastatine et le diabète. Suite à cette évaluation, le RCP des spécialités ELISOR a été mis à jour avec l'ajout d'une mention sur cet effet de classe concernant ce risque.

Entre le 31 mars 2011 et le 30 mars 2014, le nombre total de patient exposés peut être estimé à 888 454 patients. Au cours de cette période, 1287 événements indésirables ont été notifiés dont 503 graves. Les événements les plus fréquemment observés ont été :

- « Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif » (283 événements dont 107 myalgies et 32 spasmes musculaires),
- « Affections gastro-intestinales » (150 événements dont 24 nausées et 22 diarrhées).

En août 2012, la FDA, suite à la survenue de cas de myopathie nécrosante à médiation immune associés à l'utilisation de statines, a demandé de compléter l'information produit.

¹ Yvonne M. Drewes et al. Homocysteine Levels and Treatment Effect in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. JAGS 2014 ; 62:213–221.

² Lloyd SM et al. Long-term effects of statin treatment in elderly people: extended follow-up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). Journal Plos One 0072642. e-Collection 2013

³ Harvey D. White et al. Association of Contemporary Sensitive Troponin I Levels at Baseline and Change at 1 Year With Long-Term Coronary Events Following Myocardial Infarction or Unstable Angina. Journal of the American College of Cardiology 2014 Feb 4; 63(4):345-54

⁴ Harvey D. White et al. Changes in Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Predict Coronary Events and Partly Account for the Treatment Effect of Pravastatin: Results From the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study. J Am Heart Assoc. 2013 Oct 23; 2e000360.

⁵ Taylor F et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013; Issue 1:CD004816.

⁶ Mihaylova B et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380(9841):581-90.

Une recherche cumulative jusqu'au 30 mars 2014 a été effectuée dans la base de donnée de pharmacovigilance et aucun cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire, imputable à la pravastatine, n'a été identifié.

Sur la base d'une analyse de la littérature disponible sur le sujet, le PRACⁱ a conclu, dans son avis de janvier 2015, que les titulaires d'AMM des produits contenant de l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, la pitavastatine ou la lovastatine devaient déposer une modification de l'information relative aux différents produits, dans un délai de deux mois.

Le RCP des spécialités ELISOR® a été actualisé avec l'ajout d'une mention sur cet effet de classe concernant ce risque

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans le paragraphe « effets indésirables » avec l'ajout de :

« Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la classe des statines :

- cauchemar,
- perte de mémoire,
- dépression,
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier dans les traitements au long cours (voir rubrique 4.4),
- diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq$ 5,6 mmol/l, IMC $>$ 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle).

Troubles musculosquelettiques : Fréquence indéterminée: myopathie nécrosante à médiation auto-immune. »

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), ELISOR a fait l'objet de 479 011 prescriptions (31 652 prescriptions d'ELISOR 10M mg, 360 915 prescriptions d'ELISOR 20 mg et 86 445 prescriptions d'ELISOR 40 mg).

ELISOR est majoritairement prescrit dans les hypercholestérolémies essentielles (33% des prescriptions) et les anomalies du métabolisme des lipoprotéines (16% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les hypercholestérolémies et la prévention cardiovasculaire^{7,8,9} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 8 septembre 2010, la place d'ELISOR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁷ Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, Afssaps, mars 2005.

⁸ Guidelines for the management of dyslipidaemia. ESC/EAS. European Heart Journal 2011; 32: 1769–818.

⁹ Efficacité et efficience des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines. HAS juillet 2010.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 8 septembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie et les dyslipidémies peuvent entraîner des complications graves, pouvant engager le pronostic vital du patient.
- ▮ Les spécialités ELISOR entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Ces spécialités constituent un traitement de première intention après la prise en charge diététique des patients atteints d'hypercholestérolémies primaires ou de dyslipidémies mixtes, et un traitement de première intention en prévention primaire et secondaire ainsi que pour les patients transplantés.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ELISOR reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65%

▮ Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. 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 de traitement et par conséquent des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.

ⁱ PRAC, Recommandations sur des signaux pour une mise à jour de l'information relative au produit_Janvier 2015.