



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 avril 2016

fluvastatine sodique

LESCOL 20 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 372 081 2 3)

B/90 (CIP : 34009 372 082 9 1)

LESCOL 40 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 372 077 5 1)

B/90 (CIP : 34009 372 078 1 2)

LESCOL L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

B/30 (CIP : 34009 372 079 8 0)

B/90 (CIP : 34009 372 080 6 2)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC	C10AA04 (Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« <u>Dyslipidémies</u> Traitement des adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, en complément du régime alimentaire, lorsque la réponse au régime alimentaire et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, activité physique, perte de poids) est inadéquate. <u>Prévention secondaire des maladies coronariennes</u> Prévention secondaire des événements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une pathologie coronaire après une intervention coronarienne percutanée (voir rubrique 5.1). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates des AMM initiales (procédure de reconnaissance mutuelle) : LESCOL 20 mg, gélule : 04/09/1995 LESCOL 40 mg, gélule : 04/09/1995 LESCOL L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée : 27/02/2001 Rectificatifs le 23/07/2015 pour LESCOL 20 mg et 40 mg, gélule Rectificatifs le 05/05/2015 pour LESCOL 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée (cf. paragraphe 4.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 C Système cardiovasculaire C10 Hypolipémiants C10A Hypolipémiants seuls C10AA Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase C10AA04 Fluvastatine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/05/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 15/12/2010, la Commission a considéré que le SMR de LESCOL restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Dyslipidémies

Traitement des adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, en complément du régime alimentaire, lorsque la réponse au régime alimentaire et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, activité physique, perte de poids) est inadéquate.

Prévention secondaire des maladies coronariennes

Prévention secondaire des événements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une pathologie coronaire après une intervention coronarienne percutanée (voir rubrique 5.1). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fait état de 4 nouvelles méta-analyses :

- Une méta-analyse¹ dont l'objectif était de comparer l'efficacité des statines versus contrôle (placebo, régime alimentaire ou soins habituels) ou versus une autre statine, dans le cadre de la prévention primaire et/ou secondaire des événements cardiovasculaires et de la mortalité toutes causes confondues,
- Une méta-analyse² dont l'objectif était de comparer l'efficacité des statines en termes d'impact sur les taux de lipides sériques en fonction de la dose administrée.
- Deux méta-analyses^{3, 4} dont l'objectif était d'évaluer la tolérance des statines.

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 (dernier addendum du PSUR couvrant la période du 1^{er} septembre 2012 au 31 août 2014). L'exposition mondiale de la fluvastatine sur la période considérée est estimée à 2,95 millions de patients-années. Au cours de cette période, 1 132 cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 269 graves (129 inattendus) et 7 décès.

► Actuellement dans la version effective du PGR européen de LESCOL (version 1.2 – 26 novembre 2014), les risques identifiés sont au nombre de 7 :

- troubles hépatiques sévères,
- hypersensibilité (rash, urticaire)/ angioedème/anaphylaxie,
- rhabdomyolyse,
- apparition d'un diabète,
- maladie interstitielle pulmonaire,
- myopathie nécrosante à médiation immunitaire,
- interactions médicamenteuses avec :
 - o inhibiteur puissant du CYP 2C9 (fluconazole),
 - o inducteur puissant du CYP 2C9 (rifampicine),
 - o dérivés de la coumarine (warfarine),
 - o médicaments antidiabétiques (glibenclamide).

Les risques potentiels sont au nombre de 3 :

- utilisation pendant la grossesse
- tendinopathie
- interactions médicamenteuses avec :
 - o colchicine (interaction pharmacodynamique),
 - o autres médicaments : bezafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate, niacine (nicotinic acid), érythromycine, ciclosporine (interaction pharmacodynamique).

¹ Naci H et al. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. Eur J Prev Cardiol. 2013 Aug;20(4):641-57.

² Naci H et al. Dose-comparative effects of different statins on serum lipid levels: a network meta-analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials. Eur J Prev Cardiol. 2013 Aug;20(4):658-70.

³ Alberton M et al. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. QJM. 2012 Feb;105(2):145-57.

⁴ Naci H et al. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013 Jul;6(4):390-9.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment dans les paragraphes:

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, avec notamment l'ajout des insuffisances hépatiques fatale et non fatale, des très rares cas de myopathies nécrosantes, de l'augmentation de la glycémie,
- 4.8 Effets indésirables avec notamment l'ajout des myopathies nécrosantes, troubles sexuels, élévation des CPK, ALAT et ASAT et des effets indésirables post-commercialisation tels que troubles du sommeil, dépression, diabète...

Pour plus d'information se reporter au RCP en vigueur.

► En décembre 2014, l'ANSM a publié un point d'information⁵ sur statines et risque de diabète et a souligné que le rapport bénéfice/risque restait toujours positif pour les statines.

Suite à l'émission d'un signal en janvier 2015, concernant la myopathie nécrosante à médiation immune (IMNM), le PRAC a recommandé de modifier l'ensemble des RCP des statines au niveau des rubriques « 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et « 4.8 - Effets indésirables » du RCP ainsi que des rubriques correspondantes de la notice. Ces ajouts sont en cours d'implémentation.

► 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 automne 2015), LESCOL a fait l'objet de 294.769 prescriptions (116 267 prescriptions de LESCOL 40 mg, 49 677 prescriptions de LESCOL 20 mg et 128 826 prescriptions de LESCOL L.P. 80 mg).

LESCOL est majoritairement prescrit dans les hypercholestérolémies essentielles (37% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les hypercholestérolémies et la prévention cardiovasculaire^{6,7,8} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15/12/2010, la place de LESCOL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁵ ANSM. Statines et risque de diabète : le rapport bénéfice/risque reste toujours positif - Point d'Information. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Statines-et-risque-de-diabete-le-rapport-benefice-risque-reste-toujours-positif-Point-d-Information> (consulté le 07/10/2015).

⁶ Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, Afssaps, mars 2005.

⁷ Guidelines for the management of dyslipidaemia. ESC/EAS. European Heart Journal 2011; 32: 1769–818.

⁸ 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 15/12/2010 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 LESCOL 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.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment les autres statines.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LESCOL 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 sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.