



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 septembre 2015

### VASTEN 10 mg, comprimé sécable

B/ 28 (CIP : 34009 332 213 5 5)

### VASTEN 20 mg, comprimé sécable

B/28 (CIP : 34009 332 214 1 6)

B/84 (CIP : 34009 369 087 3 4)

### VASTEN 40 mg, comprimé

B/28 (CIP : 34009 351 142 2 8)

B/84 (CIP : 34009 369 089 6 3)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

|                        |  |
|------------------------|--|
| DCI                    | pravastatine sodique   |
| Code ATC (2015)        | C10AA03 (Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase)   |
| Motif de l'examen      | <b>Renouvellement de l'inscription</b>   |
| Liste concernée        | <b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)   |
| Indications concernées | <p>« <b>Hypercholestérolémie:</b><br/><b>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.</b></p> <p><b>Prévention primaire :</b><br/><b>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.</b></p> <p><b>Prévention secondaire :</b><br/><b>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.</b></p> <p><b>Post-transplantation :</b><br/><b>Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe. »</b></p> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

|  |   |                                    |
|--|---|------------------------------------|
| AMM (procédure)  | Date initiale (procédure nationale) ;<br>VASTEN 10 mg et 20 mg comprimé sécable : 10/08/1989<br>VASTEN 40 mg, comprimé : 17/06/1999<br><br>Rectificatif d'AMM du 9 octobre 2014 |                                    |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I   |                                    |
| Classement ATC   | C   | Système cardiovasculaire           |
|  | C10   | Hypolipémiants                     |
|  | C10A  | Hypolipémiants seuls               |
|  | C10AA   | Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase |
|  | C10AA03   | 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 d'inscription du 8 septembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de VASTEN restait important dans les indications de l'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.

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.»

## 03.2 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 (voir rubrique 4.5) 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 (voir rubrique 4.5).

**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 (pour les filles et adolescentes en âge de procréer, voir rubrique 4.6 ; pour les résultats de l'étude voir rubrique 5.1).

**Patients âgés** : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, sauf s'ils présentent des facteurs de risque prédisposants (voir rubrique 4.4).

**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 (voir rubrique 4.5).

Pour les patients prenant de la ciclosporine, associée ou non à d'autres immunosuppresseurs, le traitement doit être initié par 20 mg de pravastatine une fois par jour et une augmentation à 40 mg doit être réalisée avec précaution (voir rubrique 4.5).

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance reposant sur 5 méta-analyses<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>.

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

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les derniers rapports de tolérance couvrant la période du 30/03/2008 au 31/03/2014.

► En décembre 2011, le PhVWP a conclu que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase pouvaient augmenter le risque de survenue d'un diabète chez les patients déjà à risque de développer cette maladie, la balance bénéfice-risque globale demeurant positive, et que le RCP et de la notice de toutes les statines devaient être modifiés. Les modifications du RCP et de la notice proposées par le PhVWP ont été approuvées par le CMDh en janvier 2012.

Les effets indésirables suivants font l'objet d'une surveillance selon les procédures habituelles de pharmacovigilance :

- exercice ou activité physique intense et risque de myopathie et rhabdomyolyse,
- hépatite auto-immune,
- Interaction médicamenteuse entre la pravastatine et l'azithromycine.

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.

Sur la base d'une analyse de la littérature disponible sur le sujet, le PRAC 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 VASTEN a été actualisé avec l'ajout d'une mention sur cet effet de classe concernant ce risque (cf. ci-dessous).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques suivantes (6 juillet 2015):

- « mises en gardes et précautions d'emploi » : ajout de la mention « de très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement. »

<sup>1</sup> 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. European Journal of Preventive Cardiology 2013;20:641-57.

<sup>2</sup> Naci H et al. Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. Q J Med 2013;106:299-306.

<sup>3</sup> Alberton M et al. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease : an indirect comparison meta-analysis. Q J Med 2012;105:145-57.

<sup>4</sup> 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;06: 390-9.

<sup>5</sup> Navarese E et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol 2013;111:1123-30.

- « effets indésirables » : ajout de la mention « Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune,
- « contre-indications ».

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), VASTEN a fait l'objet de 389 706 prescriptions. (VASTEN 10 mg : 40 099, VASTEN 20 mg : 255 228 et VASTEN 40 mg : 94379).

VASTEN a été majoritairement prescrit dans les hypercholestérolémies essentielles (33% des prescriptions) et dans les anomalies du métabolisme des lipoprotéines (15% des prescriptions).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les hypercholestérolémies et la prévention cardiovasculaire<sup>6,7,8</sup> 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 de VASTEN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

# 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 VASTEN 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 VASTEN reste important dans les indications de l'AMM.**

<sup>6</sup> Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, Afssaps, mars 2005.

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

<sup>8</sup> Efficacité et efficience des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines. HAS juillet 2010.

## 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.