

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 février 2016

atorvastatine calcique trihydratée

TAHOR 10 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 343 067 5 4)

B/90 (CIP : 34009 371 992 1 6)

TAHOR 20 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 343 068 1 5)

B/90 (CIP : 34009 371 993 8 4)

TAHOR 40 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 343 069 8 3)

B/90 (CIP : 34009 371 994 4 5)

TAHOR 80 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 355 575 0 6)

B/90 (CIP : 34009 371 995 0 6)

TAHOR 10 mg, comprimé à croquer

B/30 (CIP : 3400949458783)

TAHOR 20 mg, comprimé à croquer

B/30 (CIP : 34009 494 588 4 4)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	C10AA05 (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Hypercholestérolémie TAHOR est indiqué en complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total, de LDL-cholestérol, d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.

TAHOR est aussi indiqué pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont indisponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes ayant un risque élevé de présenter un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risques. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates des AMM initiales (procédure nationale) : TAHOR 10, 20 et 40 mg, comprimés pelliculés : 21/03/1997 TAHOR 80 mg, comprimés pelliculés : 09/10/2000 TAHOR 10 et 20 mg, comprimés à croquer : 04/10/2010 Rectificatif du 29/06/2015 Mise en place d'un PGR en décembre 2014 sur l'atorvastatine
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 C Système cardio-vasculaire C10 Hypolipidémiants C10A Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AA Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase C10AA05 atorvastatine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20/01/2011 (JO du 03/02/2011).

Dans son avis d'inscription du 21/11/2012, la Commission a considéré que le SMR de TAHOR 10 et 20 mg, comprimés à croquer était important dans les indications de l'AMM.

Dans son dernier avis de réévaluation du 01/10/2014, la Commission a considéré que le SMR de TAHOR 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg, comprimés pelliculés, restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hypercholestérolémie

TAHOR est indiqué en complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total, de LDL-cholestérol, d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.

TAHOR est aussi indiqué pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont indisponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes ayant un risque élevé de présenter un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risques.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité reposant essentiellement sur des méta-analyses^{1,2,3,4,5,6,7}.

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni deux méta-analyses^{8,9} dont l'objectif était d'évaluer la tolérance des statines.

Dans la méta-analyse de Naci 2013, il n'y a pas eu de différence entre les statines en termes d'incidence des myalgies, d'élévation de la créatinine kinase, de cancer ou d'arrêts de traitements liés à des effets indésirables. Les statines ont été associées à une augmentation du risque de développer un diabète (OR 1,09, IC95% 1,02-1,16) et à une augmentation du risque d'élévation des transaminases hépatiques (OR 1,51, IC95% 1,24-1,84) comparativement au bras contrôle. Lorsque les différentes posologies de statines ont été évaluées, les fortes posologies d'atorvastatine et de rosuvastatine étaient associées à une augmentation des arrêts de traitement liés aux effets indésirables. De même, de fortes posologies d'atorvastatine, de fluvastatine, de lovastatine et de simvastatine étaient associées à une augmentation du risque d'élévation des transaminases hépatiques. La simvastatine à des posologies élevées a été associée à une augmentation du risque d'élévation de la créatinine kinase.

Dans la méta-analyse d'Alberto 2012, il a été mis en évidence une augmentation de l'incidence du diabète, de l'élévation des ASAT et ALAT chez les patients traités par une statine. L'atorvastatine

¹ Takagi H et al. A Meta-Analysis of Randomized Head-to-Head Trials for Effects of Rosuvastatin Versus Atorvastatin on Apolipoprotein Profiles, *The Am J of Cardiology*, 2014, 113 (2), 291-301.

² Zhou Y et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis-Expert Opin Pharmacother., 2013, 14 (12): 1575-84

³ Naci 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 *Europ J of Preventive Cardiology* published online 25 mars 2013.

⁴ Naci 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 originally published online 27 February 2013.

⁵ Naci 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.

⁶ Savarese G et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: A meta-analysis-*Int J of Cardiol*- 2013- 167:2482-9.

⁷ Navarese EP 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.

⁸ Naci H et al. Comparative Tolerability and Harms of Individual Statins A Study-Level Network Meta-Analysis of 246955 Participants From 135 Randomized, Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 06:390-9.

⁹ Alberto 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.

était associée à une augmentation du risque d'élévation des ASAT, tandis que la simvastatine et la lovastatine étaient associées à un risque d'élévation des ALAT. Enfin, la rosuvastatine était associée à une augmentation du risque d'incidence de diabète.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/05/2012 au 31/12/2014). D'après le dernier PSUR, l'exposition cumulative depuis sa première autorisation de mise sur le marché (07/11/1996) est estimée à 209 412 741 patients-années.

► **Diabète :**

Selon un point d'information de l'ANSM, « statines et risque de diabète : le bénéfice/risque reste toujours positif » en date de décembre 2014, en 2012, un effet diabétogène des statines a été mis en évidence dans plusieurs méta-analyses. Une étude génétique récente met en évidence que cet effet est directement relié au mode d'action hypocholestérolémiant des statines.

En 2012, l'EMA et la FDA ont initié une actualisation des RCP et des notices des médicaments contenant une statine, en raison d'une augmentation du risque de survenue de diabète sous ce traitement mise en évidence dans plusieurs méta-analyses.

Pour l'EMA, comme pour la FDA, cette augmentation du risque de survenue de diabète de 9 à 15% n'est pas de nature à remettre en question le rapport bénéfice/risque de cette classe thérapeutique qui reste positif dans la prévention cardiovasculaire selon les indications définies pour chacune de ces statines.

En dehors de la survenue d'un diabète, une augmentation modérée de la glycémie et de l'HbA1c peut aussi être observée.

Ayant pris en compte les preuves disponibles dans la littérature, le PRAC a conclu le 22 janvier 2015 que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché des produits contenant de l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, la pitavastatine ou la lovastatine devraient déposer une modification, dans le délai de deux mois, afin de modifier l'information relative au produit :

- Rubrique 4.4 du RCP - Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi: De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) 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 par la statine.
- Rubrique 4.8 – Effets indésirables: troubles musculosquelettiques: Fréquence indéterminée: myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4 du RCP)

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2015), TAHOR a fait l'objet de 4 711 900 prescriptions (1 544 842 prescriptions de TAHOR, comprimé à croquer et 3 167 058 de TAHOR, comprimé pelliculé).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypercholestérolémie et la prévention cardiovasculaire^{10,11,12} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis les dernières évaluations par la Commission du 21/11/2012 et 01/10/2014, la place de TAHOR 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 ses avis précédents du 21/11/2012 et 01/10/2014 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 TAHOR entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Ces spécialités sont des traitements 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 TAHOR 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.

¹⁰ Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, Afssaps, mars 2005.

¹¹ Guidelines for the management of dyslipidaemia. ESC/EAS. European Heart Journal 2011; 32: 1769–818.

¹² Efficacité et efficacité des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines. HAS juillet 2010.