



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 12 janvier 2001 par arrêté du 20 janvier 2001.

TAHOR 20 mg, comprimé pelliculé
Boite de 28 comprimés, code CIP : 343 068-1

Laboratoire PFIZER

atorvastatine

Liste I

Date de l'AMM : 21/03/1997

Date du dernier rectificatif clinique : 7/06/2005

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint des spécialités :
TAHOR 10 mg, comprimé pelliculé
Boite de 28 comprimés, code CIP : 343 067-5

TAHOR 40 mg, comprimé pelliculé
Boite de 28 comprimés, code CIP : 343 069-8

TAHOR 80 mg, comprimé pelliculé
Boite de 28 comprimés, code CIP : 355 575-0

Date de l'AMM : :

TAHOR 10 mg et 40mg : 21/03/1997

TAHOR 80 mg, comprimé pelliculé - 09/10/2000

Date du dernier rectificatif d' AMM : 7/06/2005

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

atorvastatine

1.2. Indications

Indications biologiques :

- Réduction des hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb et III) en complément d'un régime adapté et assidu.
- Hypercholestérolémie familiale homozygote, en addition à d'autres traitements hypolipémiants (notamment LDL aphaérèse) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

La forme 80mg est réservée aux formes sévères d'hypercholestérolémie, notamment aux formes familiales homozygotes.

Indications basées sur des études cliniques d'intervention :

- Réduction des événements coronaires chez des patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques).
- Prévention des événements coronaires et cérébrovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée (voir rubrique 5.1, Propriétés pharmacodynamiques).

1.3. Posologie

L'atorvastatine est prescrite en association avec le régime (cf. rubrique 4.1 Indications thérapeutiques), en prise unique à tout moment de la journée, indépendamment des repas.

La posologie initiale est de 10 mg/jour. La réponse thérapeutique s'observe en 2 semaines et est habituellement maximale après 4 semaines. Cette dose permet un contrôle satisfaisant chez la majorité des patients.

Si nécessaire, l'adaptation posologique se fera à intervalles d'au moins 4 semaines, en fonction de l'évolution de la cholestérolémie.

La posologie usuelle est de 10 voire 20 mg/j dans les hypercholestérolémies modérées.

Des posologies plus élevées peuvent être nécessaires dans les formes sévères, notamment dans les formes familiales homozygotes.

La dose maximale recommandée est de 80 mg.

Chez l'insuffisant rénal

Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale (cf. Rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Chez le sujet âgé

Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose chez le sujet âgé (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Traitements associés

L'atorvastatine peut être associée aux chélateurs des acides biliaires.

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

TAHOR 20 mg

Avis de la commission du 20 décembre 2000

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important
TAHOR 20 mg comprimé complète la gamme TAHOR 10 mg et 40 mg et n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de comparaison (ASMR V)

TAHOR 10 mg et 40 mg

Avis de la commission du 18 juin et 17 décembre 1997

Le niveau de service médical rendu pour ces spécialités est important.
Dans les hypercholestérolémies légères à modérées, en terme de réduction de l'hypercholestérolémie, l'atorvastatine 10 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres statines.
Dans le traitement des hypercholestérolémies sévères, du fait de sa plus grande puissance, l'atorvastatine permet d'administrer des doses plus élevées avec un résultat supérieur à celui obtenu avec les autres statines et de pouvoir ainsi traiter ces patients.
Dans ce cas précis, TAHOR 40 mg présente une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) par rapport aux autres statines du fait de sa plus grande efficacité sur l'hypercholestérolémie.

Avis de la commission du 21 mars 2001 - Extension d'indication

Le niveau de service médical rendu pour ces spécialités est important.
Les spécialités TAHOR n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de comparaison (ASMR V) dans l'extension d'indication.

TAHOR 80mg

Avis de la commission du 6 novembre 2002

Le niveau de service médical rendu par TAHOR 80 mg comprimé est important.
TAHOR 80 mg comprimé est un complément de gamme permettant la prise en charge des formes sévères d'hypercholestérolémie.
TAHOR 80 mg comprimé ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres statines disponibles.

TAHOR 10 mg, 20mg, 40mg et 80mg

Avis de la commission du 27 octobre 2004 – Extension d'indication

« patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée »

La nouvelle indication repose sur les résultats du bras hypolipémiant de l'étude ASCOT-LLA¹ qui a comparé sous forme de plan factoriel l'atorvastatine 10 mg/j au placebo d'une part, l'effet d'un bêtabloquant +/- diurétique à celui de l'amlodipine +/- inhibiteur de l'enzyme de

¹ Sever P. et al., Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - (ASCOT-LLA) , Lancet. 2003 April 5 ;361 : 1149-58

conversion d'autre part, quant à la survenue d'événements cardio-vasculaires dans une population d'hypertendus.

Dans cette étude l'administration de 10 mg/j d'atorvastatine a diminué le risque absolu de survenue des décès de cause coronarienne et des infarctus du myocarde non mortels de 1,1% par rapport au placebo, bénéfique qui peut se traduire par un nombre de 91 patients à traiter pendant 3,3 ans afin d'éviter un événement coronarien. La mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire n'ont pas été réduites de façon significative.

Le service médical rendu dans cette extension d'indication et à la posologie de 10 mg/j est important.

Dans la population des patients non diabétiques relevant de l'indication, l'atorvastatine (TAHOR 10 mg/j) est la première statine à avoir démontré un bénéfice en termes de réduction des événements coronariens. Cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à la prise en charge habituelle.

Avis de la commission du 4 janvier 2006 - Extension d'indication
« patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée »

Les données d'efficacité et de tolérance de l'atorvastatine chez le diabétique de type 2 sont principalement issues des résultats d'une étude de phase III, CARDS².

Dans cette étude, l'administration de 10 mg/j d'atorvastatine a diminué le risque absolu de survenue des événements cardiovasculaires majeurs de 3,2% par rapport au placebo, bénéfique qui peut se traduire par un nombre de 27 patients à traiter pendant 4 ans afin d'éviter un événement. La mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire n'ont pas été réduites de façon significative.

Les effets indésirables cliniques et biologiques n'ont pas été différents entre les deux groupes de patients.

Le service médical rendu dans cette extension d'indication est important.

Dans cette extension d'indication, l'atorvastatine à la posologie de 10 mg/j partage avec la simvastatine 40 mg/j la même amélioration du service médical rendu. En effet, malgré l'absence de comparaison directe, le bénéfice obtenu en prévention primaire chez le diabétique de type 2 semble du même ordre de grandeur dans l'étude CARDS (atorvastatine) que dans le sous-groupe des diabétiques en prévention primaire de l'étude HPS (simvastatine).

La posologie de l'étude CARDS a été de 10 mg/jour. L'intérêt thérapeutique de posologies supérieures n'a pas été démontré dans cette indication chez des patients non hypercholestérolémiques. Aux posologies de 20, 40 et 80 mg/j, l'atorvastatine n'induit pas de progrès thérapeutique chez ces patients.

Recommandations de la Commission de la Transparence :

Compte tenu, en particulier, de la nécessité de traiter sur une longue période les patients diabétiques de type 2, hyperlipidémiques ou non hyperlipidémiques, afin d'observer un bénéfice clinique avec la spécialité TAHOR (Cf étude CARDS), la Commission de la Transparence, à la demande de la Direction Générale de la Santé, souhaite la mise en place d'une étude. Cette étude aura pour objectif de déterminer le taux de maintenance de TAHOR en situation réelle de prescription chez les patients traités dans cette indication.

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande.

² Colhoun HM et al., Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), Lancet 2004; 364: 685-96

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

C	: SYSTEME CARDIOVASCULAIRE
C10	: HYPOLIPIDEMIANTS
C10A	: HYPOCHOLESTEROLEMIANTS ET HYPOTRIGLYCERIDEMIANTS
C10AA	: INHIBITEURS DE L'HMG-COA REDUCTASE
C10AA05	: Atorvastatine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Indications biologiques :

Ce sont tous les médicaments hypolipidémiants

Prévention primaire chez les patients avec hyperlipidémie

- pravastatine : ELISOR / VASTEN
- simvastatine : LODALES / ZOCOR et ses génériques

Prévention primaire chez les patients sans hyperlipidémie

- simvastatine : LODALES / ZOCOR et ses 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

Dans les indications basées sur des études cliniques d'intervention, deux études (ASCOT et CARDS) ont été versées et précédemment analysées dans les avis du 27 octobre 2004 et du 4 janvier 2006 et ne modifient donc pas les conclusions des précédents avis.

4.2. Effets indésirables

Une revue de la littérature³ a examiné le profil de tolérance d'atorvastatine 10mg à 80mg chez environ 9416 patients inclus dans 44 études cliniques. Globalement la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés sous atorvastatine sont identiques aux autres statines et en accord avec le profil de tolérance décrit dans l'AMM.

Selon le RCP, les effets indésirables cliniques de l'atorvastatine sont généralement discrets et transitoires. Les effets les plus fréquents (1% ou plus des patients) associés à l'administration sont été les suivants : troubles digestifs (constipation, flatulence, dyspepsie,

³ Newmann B. et al., Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9416 patients, The American Journal of Cardiology, Vol. 92, September 15, 2003, 670-676.

douleurs abdominales, nausées, diarrhée), céphalées, asthénie, insomnie. Des atteintes musculaires (à type de crampes, de myalgies et de rhabdomyolyse) et de tendinopathies, parfois compliqués de rupture, ont été très rarement rapportés.

Les effets indésirables biologiques les plus fréquents observés avec l'atorvastatine sont l'élévation de l'ASAT et/ou de l'ALAT. Une surveillance régulière des tests fonctionnels hépatiques est nécessaire. Une élévation persistante des transaminases au-delà 3 fois la limite supérieure de la normale doit conduire à l'arrêt du traitement. Des élévations de la créatine phosphokinase plasmatique d'origine musculaire ont été observées.

Selon les recommandations relatives à la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémiques (AFSSAPS 2005)⁴, les statines, surtout à fortes posologies, exposent à des effets indésirables hépatiques et musculaires doses-dépendants.

4.3. Conclusion

Dans les études cliniques d'intervention menées chez les patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque et les diabétiques de type 2 avec un facteur de risque, l'efficacité de l'atorvastatine a été démontrée à une posologie de 10 mg / jour. L'intérêt thérapeutique de posologies supérieures n'a pas été démontré dans ces indications chez des patients non hypercholestérolémiques.

Les données de tolérance présentées dans ce dossier sont en accord avec le profil de tolérance décrit par l'AMM de Tahor.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données fournies par le laboratoire (IMS-EPPM, cumul mobile août 2005), Tahor a fait l'objet de 5 437 000 prescriptions (60% à la dose de 10mg, 21% à la dose de 20mg, 18% à la dose de 40mg et 2% à la dose de 80mg).

Tahor est prescrit dans environ 75% des cas en prévention primaire et 25% des cas en prévention secondaire.

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 quel que soit le dosage.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Indications biologiques :

Tahor 10 mg, 20 mg et 40 mg

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 moyen.

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.

⁴ Recommandations « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique », Afssaps, mars 2005

Tahor 80mg

L'hypercholestérolémie sévère engage le pronostic vital du patient par suite de complications cardio-vasculaires.

Tahor 80mg entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité / effets indésirables dans cette indication est moyen.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par TAHOR 80 mg comprimé est important.

Indications basées sur des études cliniques d'intervention :

Chez les patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque

L'hypertension artérielle accompagnée de plusieurs autres facteurs de risque cardio-vasculaires est une affection qui peut engager le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette extension d'indication pour la posologie de 10 mg/jour.

Tahor entre dans le cadre d'un traitement préventif des événements coronariens et cérébrovasculaires.

Tahor est un traitement de première intention.

Pour les patients diabétiques, la simvastatine constitue une alternative à l'atorvastatine. Pour les patients non diabétiques visés par l'indication, l'atorvastatine est le seul médicament ayant fait la preuve de son efficacité en prévention coronarienne.

Le service médical rendu dans cette indication et à la posologie de 10 mg/j est important.

Chez les patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque

Les affections cardiovasculaires chez le diabétique de type 2 avec un ou plusieurs facteurs de risque peuvent engager le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette extension d'indication pour la posologie de 10 mg/jour.

Tahor entre dans le cadre d'un traitement préventif des événements coronariens et cérébrovasculaires.

Tahor est un traitement de première intention.

Dans cette indication, la simvastatine constitue une alternative thérapeutique.

Le service médical rendu dans cette indication 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 cardiovasculaires (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 à dose minimale peut être débuté en privilégiant celles qui ont démontré leur efficacité sur des preuves cliniques. Lorsque cette posologie s'avère insuffisante, une augmentation sera nécessaire afin d'atteindre cet objectif.
- En prévention primaire, l'objectif dépend du nombre de facteurs de risque (Cf. AFSSAPS) et du profil des patients (Hypertendus, diabétiques...). Le patient peut recevoir le dosage de 10 mg/j en début de traitement. Lorsque cette posologie s'avère insuffisante, une augmentation sera nécessaire afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

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%