

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 mars 2014

CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 30009 369 853 8 4)

B/90 (CIP : 34009 391 690 0 2)

CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 391 694 6 0)

B/90 (CIP : 34009 391 696 9 9)

CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 391 697 5 0)

B/90 (CIP : 34009 391 699 8 9)

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	rosuvastatine
Code ATC (2013)	C10AA07 (Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase - statine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« Traitement des hypercholestérolémies Adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.</p> <p>Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiantes (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.</p> <p>Prévention des événements cardiovasculaires Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques), en complément de la correction des autres facteurs de risque. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (reconnaissance mutuelle) ; CRESTOR 10 et 20 mg : 11/06/2003 CRESTOR 5 mg : 6/10/2005
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2013 C : Système cardio-vasculaire C10 : Hypolipémiants C10A : Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AA : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase C10AA07 : Rosuvastatine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/03/2009 (JO du 03/06/2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement des hypercholestérolémies

Adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.

Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

Prévention des événements cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques), en complément de la correction des autres facteurs de risque. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

A l'appui de sa demande le laboratoire a fait état de deux nouvelles études :

- Une méta-analyse (VOYAGER¹) dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'augmentation de doses de statines sur les paramètres lipidiques,
- Une étude clinique randomisée (SATURN²) dont l'objectif était de comparer l'effet de la rosuvastatine 40 mg par rapport à l'atorvastatine 80 mg sur la régression de la plaque d'athérome (hors AMM).

04.2 Tolérance

04.2.1. Données issues des études

JUPITER: analyse complémentaire (Ridker 2012)³

Un des objectifs secondaires pré-définis de l'étude JUPITER⁴ était de déterminer les effets de la rosuvastatine par rapport au placebo sur l'incidence du diabète chez les patients ayant participé à l'étude initiale.

Pour cette analyse, les patients ont été divisés en deux groupes en fonction de la présence ou non d'au moins un facteur de risque de survenue de diabète définis *a posteriori* (syndrome métabolique, glycémie à jeun entre 1 et 1,26 g/l, HbA1c >6%, IMC ≥30 kg/m²).

Ainsi, 17 603/17 802 patients de l'étude JUPITER ont été inclus dans cette analyse (6 095 dans le groupe sans risque de diabète et 11 508 dans le groupe avec risque).

En termes d'incidence de diabète, il a été observé :

- Une absence de différence significative chez les patients sans risque de diabète (n=6 095) traités par rosuvastatine par rapport à ceux du groupe placebo : 12 patients (0,18%) versus 12 patients (0,18%), HR 0,99 [0,45 ; 2,21], NS,
- Une augmentation significative de diabète chez les patients à risque de diabète (n=11 508) traités par rosuvastatine par rapport à ceux du groupe placebo : 258 patients (2,12%) versus 204 patients (1,65%), HR 1,28 [1,07 ; 1,54], p=0,01.

JUPITER: analyse post-hoc (Donald 2011)⁵

L'objectif de cette analyse *post-hoc* de l'étude JUPITER avait pour objectif de déterminer les effets de la rosuvastatine par rapport au placebo sur les variations des taux de créatininémie et du DFG ; compte tenu de sa méthodologie, elle ne sera pas détaillée dans cet avis.

Etudes PLANET I et II (non publiées)

Ces études avaient pour objectif de comparer les effets de la rosuvastatine dosée à 10 à 40 mg à l'atorvastatine 80 mg sur le ratio protéine/créatine urinaires chez des patients diabétiques (PLANET I) et non diabétiques (PLANET II).

¹ Stephen J. Nicholls et al. Meta-analysis of Comparative Efficacy of Increasing Dose of Atorvastatin Versus Rosuvastatin Versus Simvastatin on Lowering Levels of Atherogenic Lipids (from VOYAGER). Am J Cardiol 2010;105:69-76.

² Study of Coronary ATheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin Stephen J. Nicholls et al. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. The New England Journal of Medicine. 2011.

³ Ridker et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention. Lancet 2012; 380: 565-71.

⁴ Ridker et al. "Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein" NEJM 2008;359:2195-207.

⁵ Donald G. Vidt and al. Longitudinal Assessment of Estimated Glomerular Filtration Rate in Apparently Healthy Adults: A Post hoc Analysis from the JUPITER Study. Clinical Therapeutics/volume 33, Number 6, 2011; 717-25.

Ces études ont comparé des posologies non équivalentes ; en effet, si la rosuvastatine a été administrée à dose initiale de 10 ou 20 mg, l'atorvastatine n'a été administrée qu'à la dose initiale de 40 mg (les dosages de 10 ou 20 mg n'ont pas été testés). Aussi, ces études ne seront pas développées dans cet avis.

Les méta-analyses Sattar⁶ et de Rajpathak⁷

Ces méta-analyses₁ qui ont inclus respectivement, 91140 et 57593 patients, ont par ailleurs montré une augmentation de l'incidence des nouveaux cas de DT2 chez les patients traités par statine (respectivement 9% [HR 1,09, IC 95% 1,02-1,17] et 13% [RR 1,13 IC 95% 1,03-1,23]).

Les autorités de santé américaines et européennes ont analysé les résultats de méta-analyses ainsi que des données épidémiologiques concernant la survenue de nouveaux cas de diabète chez les patients traités par statines et ont conclu que la survenue de DT2 était un effet de classe commun à toutes les statines. La FDA, par son avis du 28 février 2012, et l'EMA par l'intermédiaire du *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP) de mars 2012, ont donc imposé aux firmes commercialisant une statine d'ajouter cet effet indésirable aux résumés des caractéristiques du produit. Un texte harmonisé pour l'ensemble des statines a été établi ; le RCP de CRESTOR, qui comprenait déjà l'effet indésirable « diabète de type 2 », a été mis à jour.

04.2.2. Données issues des PSUR

► L'analyse des PSUR couvrant la période du 7 novembre 2007 au 6 novembre 2012 permet d'estimer l'exposition des patients entre 14,1 et 94,2 millions patients années. Au cours de cette période, 24 304 événements indésirables ont été observés dont 5 486 graves et inattendus. Les plus fréquents ont été des atteintes.

s cardiaques (bradycardie) des atteintes du système nerveux (syncopes liées à des hypotensions).

► En parallèle de la Pharmacovigilance classique, les mesures additionnelles suivantes ont été mises en place dans le cadre du PGR européen au cours de la période couverte par les cinq derniers PSURs :

- Questionnaires de Pharmacovigilance complémentaires pour la documentation des cas relatifs aux risques identifiés et potentiels importants sous surveillance particulière,
- Revue détaillée des événements musculaires, hépatiques et rénaux chez les patients traités par rosuvastatine en comparaison avec les patients traités par un placebo dans le cadre d'études cliniques à long terme (études AURORA et JUPITER),
- Réalisation de deux études cliniques prospectives chez des patients présentant une pathologie rénale chronique dans le but d'étudier les effets rénaux potentiels de la rosuvastatine (études PLANET),
- Réalisation d'une étude de pharmacocinétique et d'une étude de pharmacodynamique chez l'enfant (étude PLUTO),
- Réalisation d'une étude clinique de deux ans en ouvert d'efficacité et de tolérance à long terme chez des enfants âgés de 6 à 18 ans en accord avec le plan d'investigation pédiatrique (étude CHARON).

Au cours de la période du 07 novembre 2007 au 06 novembre 2011, les mises à jour suivantes du PGR ont été effectuées et notamment l'intégration comme risque :

- important identifié des : « effets urinaires », « réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire et angio-œdème) », « dépression », « troubles du sommeil (incluant insomnie et cauchemars) », « myoglobulinémie/myoglobulinurie dans le cadre d'une rhabdomyolyse et d'une myopathie » et « interactions médicamenteuses avec différents inhibiteurs de protéases en association avec le ritonavir ».

⁶ Naveed Sattar et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.

⁷ Swapnil N Rajpathak et al. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*, Volume 32, No 10, October 2009 ; 1924-29.

- potentiel important : « sclérose latérale amyotrophique », « diabète », « pneumopathie interstitielle » et « syndrome de la coiffe des rotateurs ».

La dernière mise à jour du PGR européen de CRESTOR est datée du 12 Décembre 2012. Aucun signal de tolérance n'a été signalé.

04.2.3. Modifications du RCP

En date du 21/06/2010, suite à l'évaluation par la MHRA (Medicines and health products Regulatory Agency), des effets indésirables spécifiques aux statines ont été intégrés au RCP de CRESTOR :

- Dans la rubrique « effets indésirables » : « *dépression* » et « *troubles du sommeil incluant insomnie et cauchemars* », « *Troubles sexuels* », « *Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement à long terme* »
- Dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : « *Pneumopathie interstitielle. Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme. Les symptômes peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu* ».

Enfin, suite l'évaluation du renouvellement de l'AMM de CRESTOR qui s'est déroulée entre avril et décembre 2012, des modifications de RCP ont été proposées et les ajouts suivants sont en cours de validation :

- « 4.2 Posologie et mode d'administration » :
 - *Recommandations selon le polymorphisme génétique et les traitements concomitants ;*
- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
 - *Myopathies nécrosantes à médiation auto-immune,*
 - *Inhibiteurs de protéases,*
 - *Diabète de type II (modification du texte suite aux conclusions du PhVWP) ;*
- « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » :
 - *Inhibiteurs des transporteurs protéiques,*
 - *Interactions nécessitant des ajustements de la posologie de rosuvastatine ;*
- « 4.8 Effets indésirables » :
 - *Thrombocytopénie,*
 - *Gynécomastie,*
 - *Myopathie nécrosante à médiation auto-immune,*
 - *Tendinopathie.*

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2013), CRESTOR a fait l'objet de 5 655 358 prescriptions à une posologie de 1 comprimé par jour. CRESTOR est majoritairement prescrit dans les dyslipidémies (61% des prescriptions).

04.4 Données issues de l'étude post-inscription

Une première étude post-inscription a été demandée par la Commission de la Transparence dans son avis du 26/11/2003 puis a été reprise dans l'avis du 02 février 2005. Cette demande portait sur l'évaluation de la tolérance à long terme de CRESTOR, en particulier sa tolérance rénale. La convention signée avec le CEPS le 06/02/2004 intégrait la demande de la Commission ; son libellé était le suivant :

« Le laboratoire s'engage à mener une étude épidémiologique sur une population représentative des patients traités par CRESTOR, en conditions réelles de prescription. Cette étude devrait permettre :

- de décrire les modalités de prescription (indication, co-prescriptions, ...), et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents (ATCD), histoire de la maladie en particulier traitements antérieurs, ...),
- de décrire la stratégie thérapeutique.

Le laboratoire s'engage à évaluer l'impact d'un traitement par statine sur la santé de la population concernée en termes de morbidité et à transmettre à la CT les données recueillies par ailleurs sur la surveillance de la tolérance rénale. »

En réponse à cette demande, le laboratoire a mis en place deux études épidémiologiques, l'une portant sur les conditions d'utilisation de cette spécialité, la seconde sur l'impact de CRESTOR sur la morbidité, dont les protocoles ont été validés par la HAS. Les résultats concernant les conditions d'utilisation de CRESTOR ont été transmis à la Commission le 23/04/2010 et les résultats concernant le volet morbidité le 29/09/2011. Les résultats détaillés de ces études figurent en annexe de l'avis.

Volet conditions d'utilisation

L'étude sur les modalités de prescription d'un traitement par statine est étude observationnelle transversale, réalisée en France métropolitaine, à partir des données recueillies rétrospectivement auprès d'un échantillon de 272 médecins généralistes issus du panel Thalès ayant inclus 2 122 patients traités par statine. Les résultats de cette étude peuvent être mis en regard de l'analyse des pratiques françaises de prescription des statines disponible dans le rapport de la HAS intitulé « Efficacité et efficacité des hypolipémiants, une analyse centrée sur les statines » (2010) et qui repose sur l'exploitation de trois bases de données (EPPM-IMS 8, Thalès-Cegedim et EGB 9).

Les résultats de l'étude indiquent que :

- 89.0 % des médecins primo-prescripteurs de statines sont des généralistes. La représentativité des médecins participants n'est pas assurée par rapport aux médecins du panel Thalès en termes d'âge, de sex ratio et de secteurs d'activité. Dans la base EPPM, 94% des médecins prescripteurs sont des généralistes.

- 56,8% des patients sollicités ont refusé de participer à l'étude. La représentativité des patients de l'étude n'est pas assurée en comparaison des données de la base Thalès et EGB notamment en termes d'âge (62.6 ans en moyenne vs 65 ans) et de facteurs de risques tels que l'hypertension artérielle (50.3% vs. 62.5%) et le diabète de type II (22.7% vs 24%). Près de la moitié des patients de l'étude (46.6%) sont à haut risque cardiovasculaire selon la définition des recommandations de l'ANSM.

- Près d'un tiers des patients inclus ont des antécédents de maladie cardiovasculaire (29%). Ce pourcentage est concordant avec celui des bases de données Thalès et EGB.

- Les patients traités par rosuvastatine sont moins souvent atteints de diabète et d'hypertension. Les antécédents de maladie cardiovasculaire sont également moins fréquents dans ce groupe, notamment les maladies coronaires et les AVC avec AIT. En corollaire, les traitements concomitants comme les antiagrégants plaquettaires, les antidiabétiques et les antihypertenseurs sont moins souvent prescrits chez les patients traités par rosuvastatine.

- La rosuvastatine est prescrite chez près d'un tiers des patients de l'étude (31.6%). Ce pourcentage est plus élevé que celui rapporté par l'analyse des bases de données de prescription. D'après le panel Thalès/Cegedim et la base EGB, la rosuvastatine est certes la deuxième molécule la plus prescrite en première comme en deuxième intention mais le pourcentage de prescription est moins élevé. La rosuvastatine représente 22% des prescriptions de statines chez les médecins généralistes, 27% chez les cardiologues (panel Thalès/Cegedim) et 25% des remboursements de l'ensemble des statines (base EGB). Ceci peut s'expliquer par le fait que le pourcentage de médecins participants à l'étude était plus élevé parmi les prescripteurs de rosuvastatine que d'autres statines (90.1% vs 82.3%).

⁸ Etude Permanente de la Prescription Médicale

⁹ Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

- La rosuvastatine est prescrite en première intention dans 61.2% des cas. Ce résultat rejoint les données de la base EGB qui indique que la rosuvastatine fait partie des deux molécules les plus prescrites en initiation de traitement en prévention primaire.

Dans les cas de prescription en première intention, un dosage fort (10 ou 20 mg) est prescrit pour 18.3% des patients. D'une façon générale, les bases de données ne rapportent pas d'écart entre les pratiques et les recommandations de prescription à un faible dosage en initiation de traitement : un faible dosage (5 mg) est prescrit dans la majorité des cas (85% des remboursements selon la base EGB). Le dosage le plus fort à 20 mg est minoritaire.

- Avant l'instauration du traitement de statines, un bilan lipidique est réalisé dans 82% des cas. Le taux de LDL-c est en moyenne de 1.6g/l. Ce taux est plus élevé chez les patients traités par rosuvastatine que ceux traités par d'autres statines.

- Lors de l'examen de suivi, c'est-à-dire 3 à 6 mois après l'instauration du traitement, un bilan lipidique est réalisé dans 76% des cas. Le taux de LDL-c moyen est de 1.3 g/l. Ce taux est identique dans les deux groupes. L'objectif thérapeutique est atteint dans 57% des cas, plus souvent dans le groupe rosuvastatine qu'avec d'autres statines (62% vs 55%).

- Les conditions de prise en charge hygiéno-diététiques sont modestes : des règles hygiéno-diététiques sont prescrites dans environ trois quarts des cas (73%) et des documents sur le régime alimentaire sont remis à moins de la moitié des patients (45%).

Volet morbidité

L'étude mise en place est basée sur le système PGRx qui est un système d'information « cas-contrôle », opérationnel depuis 2007, et implanté dans plusieurs pays : France, Canada, Angleterre, Espagne, Italie et Allemagne. Il s'agit d'un recueil d'information de routine et en prospectif sur les cas incidents dans 15 pathologies, dont l'infarctus du myocarde (IDM). Ce système repose sur un échantillon stratifié de 3000 patients suivis par environ 3000 médecins généralistes et au sein duquel sont sélectionnés les cas et les contrôles.

L'objectif principal de cette étude était d'étudier l'impact d'un traitement par statines (quelle que soit la statine considérée) sur le risque de premier IDM en pratique courante en France. L'objectif secondaire était d'étudier l'impact de chaque statine étudiée sur ce risque de premier IDM.

Au total, 60 cardiologues et 371 généralistes ont participé à cette étude. La représentativité des centres paraît acceptable, malgré une proportion plus importante de centres non universitaires dans PGRx par rapport à l'échelon national (70% vs 60%). La répartition public/privé est identique et les centres inclus sont répartis sur tout le territoire national.

Pour cette étude, 2 555 cas et 8 381 contrôles étaient éligibles et après appariement, 2 238 cas ont pu être appariés à 2 238 contrôles

Les résultats observés dans cette étude sont cohérents avec les données connues sur les facteurs de risque de l'IDM. Le bénéfice d'un traitement par statine chez des patients de sexe masculin, de plus de 65 ans avec plusieurs facteurs de risque (diabète, HTA et surtout tabac) semble confirmé et cohérent avec les données observées dans les essais thérapeutiques.

De plus, le bénéfice particulier de la rosuvastatine comparativement aux autres statines doit être considéré avec la plus grande prudence étant donné d'une part, le nombre de sujets relativement limité sur lequel porte cette analyse et le biais d'indication qui ne peut pas être exclu, compte tenu de la méthodologie utilisée.

04.5 Stratégie thérapeutique^{10,11,12,13}

Les données acquises de la science sur les dyslipidémies et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles confirment que les statines sont des médicaments de première intention.

L'hypercholestérolémie de l'enfant est une pathologie rare. L'enfant doit bénéficier de conseils hygiéno-diététiques. Lorsque ces mesures s'avèrent insuffisantes, un traitement médicamenteux peut être proposé. La prescription d'un hypolipémiant relève du spécialiste et est en règle générale réservée aux formes familiales avec élévation importante du LDL-cholestérol. Dans ce contexte, les statines sont recommandées en première intention et les patients peuvent recevoir indifféremment la rosuvastatine, la pravastatine ou l'atorvastatine.

Chez les patients à haut risque cardiovasculaire (estimé soit par la sommation de différents facteurs de risque, soit à l'aide de modèles de risque), les mesures de prévention primaire visent à éviter ou à retarder la survenue des événements coronariens et cardio-vasculaires.

Chez ces patients, le traitement médicamenteux doit être instauré le plus tôt possible (Grade B) et intégré dans une prise en charge globale associant des mesures hygiéno-diététiques ; dans cette indication, les patients peuvent recevoir indifféremment la rosuvastatine, l'atorvastatine, la simvastatine ou la pravastatine.

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

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

¹² « Efficacité et efficience des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines » – HAS juillet 2010

¹³ ESC guidelines 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur HJ 2012;33:1635-701.

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 01/04/2009 et du 06/10/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Traitement des hypercholestérolémies :

- ▀ Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.
- ▀ Dans ces indications, l'efficacité de CRESTOR a été démontrée sur des critères biologiques. Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des autres statines ayant démontré un bénéfice clinique. Chez les enfants et adolescents avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote, l'efficacité a été démontrée uniquement sur un critère biologique, la réduction du taux de LDL-c. Aucune donnée de morbi-mortalité n'est disponible.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques, représentées essentiellement par les autres statines.

Intérêt de Santé publique rendu :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie est majeur.

Pour la majorité des patients en prévention primaire, présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques étaient déjà théoriquement couverts par l'utilisation des autres statines disponibles et ayant démontré un bénéfice clinique.

Au vu des données actuellement disponibles (portant sur des critères intermédiaires biologiques lipidiques (méta-analyse VOYAGER) ou échographique (essai randomisé SATURN sur la régression de la plaque d'athérome), l'impact sur la morbi-mortalité n'est pas démontré pour CRESTOR chez les patients en prévention primaire, à la différence d'autres statines.

De plus, un impact négatif du fait de l'augmentation du risque de diabète de type II chez les patients traités par statines est à prendre en compte.

En conséquence, l'absence d'intérêt de santé publique attribuée à CRESTOR dans cette indication est confirmée.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CRESTOR (rosuvastatine) reste important dans les indications : Traitement des hypercholestérolémies :

- Adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.
- Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés ».

Prévention cardiovasculaire :

- ▀ Les affections cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire peuvent engager le pronostic vital.

- ▀ La rosuvastatine, d'après son libellé d'AMM, entre dans le cadre d'un traitement préventif des événements cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire (sans antécédent cardiovasculaire).
- ▀ La rosuvastatine est un traitement de première intention.
- ▀ En prévention primaire, la simvastatine, la pravastatine et l'atorvastatine constituent des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de Santé publique rendu :

Le fardeau de santé publique des affections cardio-vasculaires est majeur. Dans la sous-population de patients à haut risque cardiovasculaire, il peut être qualifié d'important compte tenu de la fréquence et de la gravité des événements cardio-vasculaires.

La réduction de la mortalité associée aux maladies cardiovasculaires constitue un besoin de santé publique (loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Au vu des données disponibles (étude JUPITER, études post-inscription, données de tolérance), la taille de l'impact du traitement par rosuvastatine CRESTOR à une dose de 20 mg par jour sur la morbidité des patients est importante avec une diminution de la fréquence des événements cardiovasculaires.

Cependant, un impact négatif du fait de l'augmentation du risque de diabète de type II chez les patients traités par statines est à prendre en compte.

Par conséquent, l'impact populationnel de la spécialité CRESTOR chez les patients à haut risque cardiovasculaire est modéré.

L'impact de CRESTOR sur la qualité de vie des patients n'a pas été documenté. L'impact qui était attendu sur l'organisation des soins du fait de la réduction du nombre d'hospitalisations pour revascularisation artérielle, n'a pas été documenté et ne peut être quantifié.

La réponse au besoin de santé publique est partielle compte tenu de l'existence d'autres statines et de l'effet classe des statines sur la mortalité toute cause.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu faible qui était attendu pour CRESTOR chez les patients à haut risque cardiovasculaire est confirmé.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CRESTOR (rosuvastatine) reste important dans l'indication « Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques), en complément de la correction des autres facteurs de risque ».

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.

**ANNEXE
ETUDES POST-INSCRIPTION
CRESTOR (rosuvastatine)**

**Laboratoire ASTRAZENECA
RESULTATS DEFINITIFS**

I. Contexte

Une première étude post-inscription a été demandée par la Commission de la Transparence dans son avis du 26/11/2003 puis a été reprise dans l'avis du 02 février 2005. Cette demande portait sur l'évaluation de la tolérance à long terme de CRESTOR, en particulier sa tolérance rénale. La convention signée avec le CEPS le 06/02/2004 intégrait la demande de la Commission ; son libellé était le suivant :

« Le laboratoire s'engage à mener une étude épidémiologique sur une population représentative des patients traités par CRESTOR en conditions réelles de prescription. Cette étude devrait permettre :

- de décrire les modalités de prescription (indication, co-prescriptions, ...), et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents (ATCD), histoire de la maladie en particulier traitements antérieurs, ...),
- de décrire la stratégie thérapeutique.

Le laboratoire s'engage à évaluer l'impact d'un traitement par statine sur la santé de la population concernée en termes de morbidité et à transmettre à la CT les données recueillies par ailleurs sur la surveillance de la tolérance rénale. »

En réponse à cette demande, le laboratoire a mis en place deux études épidémiologiques, l'une portant sur les conditions d'utilisation de cette spécialité, la seconde sur l'impact de CRESTOR sur la morbidité, dont les protocoles ont été validés par la HAS. Les résultats concernant les conditions d'utilisation de CRESTOR ont été transmis à la Commission le 23/04/2010 et les résultats concernant le volet morbidité le 29/09/2011.

II. Eléments de méthodologie

A. Volet conditions d'utilisation

Le laboratoire a réalisé une étude observationnelle transversale, réalisée en France métropolitaine, à partir des données recueillies rétrospectivement auprès d'un échantillon de 272 médecins généralistes issus du panel Thalès ayant inclus 2 122 patients traités par statine. La participation à l'étude a été proposée à tous les patients traités par statine depuis 3 à 6 mois soit pour une primo-prescription soit pour un changement de statine.

Cette étude visait à décrire les caractéristiques des patients traités ainsi que les modalités d'instauration et de suivi du traitement. Les objectifs étaient les suivants :

- décrire les caractéristiques, et notamment la distribution des facteurs de risque cardiovasculaires, des patients pour lesquels un traitement par statine a été instauré;
- décrire les modalités d'instauration du médicament par les médecins et les évaluer au regard des référentiels en vigueur, en particulier concernant l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL), le régime hygiéno-diététique et le dosage d'introduction de la statine ;
- décrire la stratégie thérapeutique et les modalités de suivi du patient à court terme ;
- analyser le sous-groupe des patients sous rosuvastatine.

La cohorte de patients suivis était constituée de patients pour lesquels un traitement par statine avait été instauré entre 3 et 6 mois avant l'inclusion dans l'étude.

L'étude a été proposée à tous les médecins généralistes du panel Thalès. Chaque médecin ayant accepté de participer devait inclure tous les patients se présentant spontanément en consultation et pour lesquels un traitement par statine avait été instauré entre 3 mois et 6 mois avant la consultation. Les données étaient recueillies lors d'une seule consultation en partie directement à partir de la base de données Thalès (caractéristiques des médecins, des patients et des traitements) et en partie via un questionnaire dédié intégré au logiciel de prescription des médecins participants (facteurs de risque cardiovasculaires, régime hygiéno-diététique, ...). Le nombre de sujets nécessaire était de 2100 patients. Le calcul était basé sur une précision autour du pourcentage attendu de patients présentant le facteur de risque le moins fréquent (taux de HDL-c bas).

B. Volet morbidité

L'étude mise en place est basée sur le système PGRx qui est un système d'information « cas-contrôle », opérationnel depuis 2007, et implanté dans plusieurs pays : France, Canada, Angleterre, Espagne, Italie et Allemagne. Il s'agit d'un recueil d'information de routine et en prospectif sur les cas incidents d'événements indésirables dans 15 pathologies, dont l'infarctus du myocarde (IDM). Ce système repose sur un échantillon stratifié de 3000 patients suivis par environ 3000 médecins généralistes et au sein duquel sont sélectionnés les cas et les contrôles.

L'objectif principal de cette étude était d'étudier l'impact d'un traitement par statines (quelle que soit la statine considérée) sur le risque de premier IDM en pratique courante en France. L'objectif secondaire était d'étudier l'impact de chaque statine étudiée sur ce risque de premier IDM.

Les cas étaient les patients adultes résidant en France et ayant présenté un IDM récent (dans le mois précédent la date de recrutement) et sans autre antécédent de maladie cardiovasculaire. Ces sujets ont été recrutés par des cardiologues de manière prospective, de mars 2007 à novembre 2011.

Les contrôles ont été appariés aux cas sur les caractéristiques suivantes : sexe, âge, nombre de visites chez le médecin dans l'année précédente, ATCD ou non de pathologie non cardio-vasculaire, délai depuis la dernière consultation.

Initialement, le protocole prévoyait d'inclure 4 contrôles par cas mais l'appariement d'un seul contrôle par cas a été possible, du fait de la taille de la base de données qui n'a pas permis de trouver 4 contrôles pour chaque cas au vu du nombre de variables sur lesquelles a été effectué l'appariement.

Les facteurs de risque cardiovasculaire pris en compte étaient les suivants : hyperlipidémie, HTA, diabète, pathologie sévère (maladie de Crohn, colite ulcéreuse, cirrhose, cancer, polyarthrite rhumatoïde, insuffisance rénale chronique, asthme ou bronchopneumopathie chronique obstructive), hospitalisation dans l'année précédente, tabac, IMC, activité physique, consommation d'alcool, catégorie socio-professionnelle, traitement à visée cardio-vasculaire ou AINS ou antidépresseurs dans les 2 ans.

L'exposition aux statines était répartie en trois catégories : exposition actuelle (au moins une prise durant les 2 mois précédents la date index), récente (une prise dans les 12 mois à 2 mois précédant la date index) et passée (une prise dans les 24 mois à 12 mois précédant la date index, qui sera la classe de référence pour l'analyse statistique).

La compliance au traitement était définie par une prise tous les jours ou presque ; dans les autres cas (pas tous les jours mais régulièrement, seulement quelques jours ou de temps en temps, inconnu), le patient était considéré comme non compliant.

Il était prévu de faire 2 analyses : une analyse globale sur les statines et une analyse comparant l'effet de chaque statine et la dose (exposition depuis au moins 2 ans à une statine).

Des analyses avec le score de propension¹⁴ ont été réalisées pour évaluer un éventuel biais d'indication. Le score de propension a intégré les variables.

III. Principaux résultats

A. Volet « Conditions d'utilisation »

1. Description des médecins

Sur un total de 1200 médecins généralistes du panel Thalès, 307 (25.6%) ont accepté de participer à l'étude et 272 (22.7%) ont été actifs, c'est-à-dire ont inclus au moins 1 patient. Les motifs des médecins ayant refusé de participer n'étaient pas rapportés.

Comparativement à l'ensemble des médecins du panel Thalès (n=1200), les médecins actifs de l'étude (n=272) étaient plus souvent des hommes (86.0% dans l'étude versus 76.8% dans le panel Thalès), étaient un peu plus âgés en moyenne (53.7 ans versus 51.2 ans) et étaient plus nombreux à exercer en secteur 2 (15.4% versus 9.8%). La répartition par régions d'installation était équilibrée, en dehors de la région Nord, plus représentée chez les médecins de l'étude (14.7% versus 9.3%).

En considérant l'ensemble des médecins contactés, le taux de participation a été de 22.7%. Le nombre moyen de patients inclus par médecin était de 7.8 avec un minimum de 1 et un maximum de 30.

2. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, les 272 médecins actifs ont inclus 2122 patients (2100 prévus au protocole) dont 670 traités par rosuvastatine (600 prévus au protocole).

Initialement, 6756 patients ont été sollicités. Parmi ces patients, 3840 (56.8%) ont refusé de participer, 742 (11.0%) ne répondaient pas aux critères d'inclusion (renouvellement de traitement) et 52 (0.8%) ne connaissaient pas la date de début de traitement.

Les caractéristiques des patients inclus et non inclus étaient comparables à l'exception des antécédents de maladie coronaire plus fréquents chez les patients inclus (21.2% versus 18.4%).

Le sex-ratio (H/F) des patients était de 1.20 pour l'ensemble des patients inclus (n=2122), de 1.09 chez les patients traités par rosuvastatine (n=670) et de 1.26 chez les patients traités avec une autre statine (n=1452). L'âge moyen était de 62.6 ans [étendue : 3.0 – 100.0] pour l'ensemble des patients inclus, de 62.2

¹⁴Le score de propension a pris en compte les variables suivantes : sexe, âge, IMC, activité physique, tabagisme, consommation d'alcool, profession, HTA, Diabète, nombre de comorbidités, prise de médicaments agissant sur le risque d'IDM, diagnostic de maladie grave, hospitalisation dans l'année précédant la date index.

ans [étendue : 3.0 – 93.0] chez les patients traités par rosuvastatine et de 62.8 ans [étendue : 10.0 – 100.0] chez les patients traités avec une autre statine.

Les principaux facteurs de risque cardiovasculaires étaient l'âge (75.7%), l'hypertension artérielle (50.3%), le diabète de type II (22.7%), les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce (22.5%) et le tabagisme (17.4%). Un taux de HDL-c bas (<0.4g/l) était retrouvé chez 6.2% des patients. Un facteur protecteur était retrouvé chez 17.9% des patients.

Deux tiers des patients (63.8%) présentaient un ou deux facteurs de risque (respectivement 29.4% et 34.4%). Près d'un quart des patients (24.1%) avaient trois ou plus facteurs de risques et 12% n'en présentaient aucun. Les patients à haut risque cardiovasculaire¹⁵ représentaient 46.6% de l'ensemble des patients inclus, 39.3% au sein du groupe « rosuvastatine » et 50% du groupe « autres statines ». Ces résultats tiennent compte de la présence d'un facteur protecteur, comme un taux de HDL-c > 0.6 g/l, qui conduit à enlever un risque du score total de risque du patient.

La répartition des facteurs de risque était comparable dans le groupe de patients traités par rosuvastatine (n=670) et celui de patients traités par d'autres statines (n=1452). Les différences les plus importantes portaient sur le diabète de type II moins fréquent dans le groupe « rosuvastatine » (17.0% dans le groupe « rosuvastatine » versus 25.3% dans le groupe « autres statines ») et l'hypertension artérielle, également moins fréquente dans le groupe « rosuvastatine » (47.9% dans le groupe rosuvastatine versus 51.4% dans le groupe autres statines).

Vingt-neuf pour cent des patients avaient des antécédents cardiovasculaires : 21.2% de maladies coronaires, 6.5% d'accidents vasculaires cérébraux ou d'accident ischémique transitoire (AVC ou AIT) et 5.5% d'artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI). Les antécédents cardiovasculaires étaient moins fréquents chez les patients traités par rosuvastatine que chez les patients traités par d'autres statines (24.3% versus 31.1%), notamment pour les maladies coronaires (17.2% versus 23.0%) et les AVC ou AIT (4.2% versus 7.5%). Le pourcentage d'AOMI était comparable dans les deux groupes (6.1% chez les patients traités par rosuvastatine versus 5.2%).

Les traitements concomitants administrés étaient des antihypertenseurs (40.5%), des antiagrégants plaquettaires (21.1%), des antidiabétiques (13.2%), des vasodilatateurs (3.9%) et des dérivés nitrés (1.8%). Les traitements concomitants étaient moins fréquents dans le groupe « rosuvastatine » que dans le groupe « autres statines ». Les différences les plus importantes concernaient les antiagrégants plaquettaires (15.5% versus 23.6%), les antidiabétiques (7.6% versus 15.8%) et les antihypertenseurs (36.7% versus 42.3%).

3. Modalités de prescription (instauration et suivi du traitement)

▪ Médecin initiateur du traitement

Le traitement était instauré par un médecin généraliste dans 89.0% des cas et par un spécialiste dans 11.0% des cas. Le traitement était plus souvent initié par un généraliste dans le groupe « rosuvastatine » (93.2%) que dans le groupe « autres statines » (86.8%). Le pourcentage de médecins participants à l'étude était plus élevé parmi les prescripteurs de rosuvastatine (90.1%) que parmi les prescripteurs d'autres statines (82.3%).

▪ Bilans biologiques lors de l'instauration du traitement

L'information sur la réalisation d'un bilan lipidique lors de l'instauration du traitement est renseignée pour 91.4% des patients inclus (1939/2122), 91.8% des patients traités par rosuvastatine et 91.2% des patients traités par d'autres statines. Parmi les patients pour lesquels cette information était disponible, un bilan lipidique a été réalisé pour 89.5% des patients traités, 91.7% dans le groupe « rosuvastatine » et 88.4% dans le groupe « autres statines ». Ce bilan a été réalisé dans un délai moyen de 72.5 jours pour l'ensemble des patients, 68.7 jours dans le groupe « rosuvastatine » et 74.4 jours dans le groupe « autres statines ».

Parmi les 1735 patients disposant d'un bilan lipidique, le taux de LDL-c était renseigné pour 1131 d'entre eux, soit 53.3% de l'ensemble des patients inclus, 56.7% des patients traités par rosuvastatine et 51.7% des patients traités par d'autres statines. Cette information était plus souvent disponible lorsque le traitement était instauré par un médecin participant à l'étude que par un médecin non-participant (information disponible dans 56.4% des cas versus 35.9%). Les caractéristiques des patients avec ou sans données sur le taux de LDL-c ne différaient pas sauf pour les antécédents cardiovasculaires (27.0% versus 31.3%). en dehors des antécédents coronariens.

Les taux moyens des paramètres biologiques étaient les suivants : 2.5 g/l [étendue : 0.7 – 6.7] pour le cholestérol total, 1.6 g/l [étendue : 0.4 – 4.0] pour le LDL-c, 0.6 g/l [étendue : 0.2 – 1.2] pour le HDL-c et 1.5 g/l [étendue : 0.5 – 9.2] pour les triglycérides.

¹⁵ Selon les recommandations de l'Afssaps 2005 « Prise en charge du patient dyslipidémique », un patient à haut risque cardiovasculaire est un patient qui a soit des antécédents de maladie coronaire ou vasculaire avérée, soit un diabète de type 2, sans antécédent vasculaire mais avec un haut risque cardiovasculaire (atteinte rénale ou au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire), soit un risque >20% de faire un événement coronarien dans les 10 ans.

Le taux de LDL-c était plus élevé dans le groupe « rosuvastatine » que dans le groupe « autres statines » (1.7 g/l versus 1.6 g/l, $p=0.005$).

Les autres paramètres lipidiques (taux de cholestérol total, taux de HDL-c, taux de triglycérides) étaient comparables dans les deux groupes de patients.

▪ **Bilans biologiques lors de l'examen de suivi**

Les informations concernant la réalisation des dosages biologiques étaient disponibles sur l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) pour 88.4% des patients, sur le dosage des transaminases pour 85.2% des patients et sur le dosage des CPK pour 85.1% des patients. Le nombre de données manquantes était comparable dans les deux groupes. Chez les patients pour lesquels ces informations étaient disponibles, une EAL était réalisée 3 à 6 mois après l'instauration du traitement dans 76.0% des cas (67.2% de l'ensemble des patients inclus), un dosage des transaminases dans 47.3% des cas (40.3% des patients inclus) et un dosage des CPK dans 32.6% des cas (27.7% des patients inclus).

Les bilans lipidiques étaient réalisés en moyenne 93.2 jours [étendue : 1.0 – 180.0] après l'instauration du traitement. Le délai moyen de réalisation du bilan était comparable dans les deux groupes (95.7 jours versus 92.0 jours).

Les taux moyens des paramètres biologiques étaient les suivants : 2.0 g/l [étendue : 0.7 – 6.0] pour le cholestérol total, 1.3 g/l [étendue : 0.4 – 3.7] pour le LDL-c, 0.5 g/l [étendue : 0.3 – 1.2] pour le HDL-c et 1.4 g/l [étendue : 0.3 – 1.2] pour les triglycérides.

Le taux de LDL-c était renseigné pour 1110 patients (soit 47.7% de données manquantes) dont 363 dans le groupe « rosuvastatine » (45.8%) et 747 dans le groupe « autres statines » (48.6%). Ce taux était identique dans les deux groupes. Pour ces patients, l'objectif thérapeutique était atteint dans 57.1% des cas, 62.3% dans le groupe « rosuvastatine » et 54.6% dans le groupe « autres statines ». Pour les patients disposant d'un bilan avant et après instauration du traitement ($n=636$), il était rapporté une baisse du taux de LDL-c ($p<0.001$).

Les autres paramètres lipidiques (taux de cholestérol total, taux de HDL-c, taux de triglycérides) étaient comparables dans les deux groupes de patients.

▪ **Règles hygiéno-diététiques**

Des règles hygiéno-diététiques étaient prescrites avant l'instauration du traitement par statines dans 72.6% des cas, 70.7% des cas dans le groupe « rosuvastatine » et 73.5% dans le groupe « autres statines ». Moins de la moitié des médecins (44.5% dans les deux groupes) ont remis des documents sur le régime alimentaire avant l'instauration du traitement.

▪ **Place de la statine dans la stratégie thérapeutique**

Pour 66.4% des patients ($n=1409$), il s'agissait d'une première prescription de statines et pour 33.6% des patients ($n=713$) d'un changement de statine. Chez les patients traités par rosuvastatine, il s'agissait d'une primo-prescription dans 61.2% des cas. Sur l'ensemble des cas de changement de statine, la rosuvastatine était prescrite à 36.5% des patients.

- Prescription en première intention

Les raisons d'instauration d'un traitement par statine n'étaient pas disponibles dans 12 cas sur 1409, tous dans le groupe « rosuvastatine ». Les principales raisons d'instauration d'un traitement par statine rapportées étaient :

- découverte d'une dyslipidémie lors de la consultation (58.6%) ;
- mise en place d'un traitement de prévention secondaire (26.3%) ;
- efficacité insuffisante du régime alimentaire ou d'un traitement hypolipémiant autre qu'une statine (13.0%).

La découverte d'une dyslipidémie à l'origine de l'instauration du traitement était plus souvent évoquée dans le groupe « rosuvastatine » que dans le groupe « autres statines » (63.1% versus 56.6%, $p=0.01$).

Le dosage le plus faible (5 mg) était prescrit dans 75.3% des cas. La rosuvastatine était prescrite à un dosage fort (10 ou 20 mg) dans 18.3% des cas. Elle était néanmoins plus souvent prescrite à un faible dosage que les autres statines (81.7% versus 72.7%, $p<0.001$).

- Prescription en seconde intention

Les raisons d'instauration d'un traitement par statine n'étaient pas disponibles pour 43/713 patients, dont 12/260 dans le groupe « rosuvastatine » et 31/453 dans le groupe « autres statines ».

Les principales raisons d'instauration d'un traitement par statine rapportées étaient l'efficacité insuffisante du traitement précédent (62.8%) et une intolérance au traitement précédent (30.7%). L'intolérance au traitement précédent est plus souvent évoquée dans le cas de la prescription de rosuvastatine que d'autres statines

(35.1% versus 28.2%, $p=0.002$). Les manifestations les plus souvent rapportées d'une intolérance au traitement sont une faiblesse ou douleur musculaire (70.4%), une élévation des CPK (12.1%) et une élévation des transaminases (5.8%).

4. Comparaison des modalités de prescription en première et seconde intention

- Caractéristiques des patients traités en première et seconde intention

Les patients traités en seconde intention ont plus souvent des antécédents de maladies cardiovasculaires que les patients traités en première intention (34.8% versus 26.0%, $p<0.001$) et ce quelle que soit la statine prescrite. Leur prescription de statine est plus fortement dosée qu'en première intention (33.9% versus 24.7%, $p<0.001$). Les taux moyens de cholestérol total et de LDL-c étaient plus faibles chez les patients traités en seconde intention, et ce quelle que soit la statine prescrite. Ces différences n'étaient pas retrouvées pour les taux de HDL-c et de triglycérides. D'autre part, les patients traités en prévention secondaire ont plus souvent un dosage fort de statine que les patients traités en première intention (45.5% versus 17.4%).

- Bilans biologiques

Un bilan lipidique était prescrit avant la prescription de la statine chez 82.2% des patients lorsqu'il s'agissait d'un traitement de première intention et chez 80.9% des patients en seconde intention. Une EAL était réalisée chez 66.2% des patients traités en première intention et 69.1% en seconde intention, le dosage des transaminases chez 39.6% des patients traités en première intention et 41.7% en seconde intention, le dosage des CPK chez 26.9% des patients traités en première intention et 29.3% en seconde intention.

- Règles hygiéno-diététiques

Au total, c'est-à-dire avant ou depuis l'instauration du traitement, des règles de prescription hygiéno-diététiques étaient prescrites à 95.6% des patients traités en première intention et 97.2% des patients en seconde intention. Des documents sur le régime alimentaire étaient remis à 60.7% des patients traités en première intention et 56.2% des patients en seconde intention de traitement.

Trois à 6 mois après l'instauration de la statine, le traitement était poursuivi à l'identique pour 85.4% des patients. Le traitement était plus fréquemment modifié chez les patients déjà traités en seconde intention que ceux traités en première intention (17.3% versus 9.2%, $p<0.001$).

Globalement, les modalités de prise en charge n'étaient pas différentes entre les deux groupes, « rosuvastatine » et « autres statines ».

5. Conclusion

L'étude sur les modalités de prescription d'un traitement par statine réalisée auprès des 272 médecins généralistes a inclus 2 122 patients traités par statine. Les résultats de cette étude peuvent être mis en regard de l'analyse des pratiques françaises de prescription des statines disponible dans le rapport de la HAS intitulé « Efficacité et efficacité des hypolipémiants, une analyse centrée sur les statines » (2010) et qui repose sur l'exploitation de trois bases de données (EPPM-IMS¹⁶, Thalès-Cegedim et EGB¹⁷).

Les résultats de l'étude indiquent que :

- 89.0 % des médecins primo-prescripteurs de statines sont des généralistes. La représentativité des médecins participants n'est pas assurée par rapport aux médecins du panel Thalès en termes d'âge, de sex ratio et de secteurs d'activité. Dans la base EPPM, 94% des médecins prescripteurs sont des généralistes.

- 56.8 % des patients sollicités ont refusé de participer à l'étude. La représentativité des patients de l'étude n'est pas assurée en comparaison des données de la base Thalès et EGB notamment en termes d'âge (62.6 ans en moyenne vs 65 ans) et de facteurs de risques tels que l'hypertension artérielle (50.3% vs. 62.5%) et le diabète de type II (22.7% vs 24%). Près de la moitié des patients de l'étude (46.6%) sont à haut risque cardiovasculaire selon la définition des recommandations de l'ANSM.

- Près d'un tiers des patients inclus ont des antécédents de maladie cardiovasculaire (29%). Ce pourcentage est concordant avec celui des bases de données Thalès et EGB.

- Les patients traités par rosuvastatine sont moins souvent atteints de diabète et d'hypertension. Les antécédents de maladie cardiovasculaire sont également moins fréquents dans ce groupe, notamment les maladies coronaires et les AVC avec AIT. En corollaire, les traitements concomitants comme les antiagrégants plaquettaires, les antidiabétiques et les antihypertenseurs sont moins souvent prescrits chez les patients traités par rosuvastatine.

La rosuvastatine est prescrite chez près d'un tiers des patients de l'étude (31.6%). Ce pourcentage est plus élevé que celui rapporté par l'analyse des bases de données de prescription. D'après le panel Thalès/Cegedim et la base EGB, la rosuvastatine est certes la deuxième molécule la plus prescrite en première comme en deuxième intention mais le pourcentage de prescription est moins élevé. La

¹⁶ Etude Permanente de la Prescription Médicale

¹⁷ Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

rosuvastatine représente 22% des prescriptions de statines chez les médecins généralistes, 27% chez les cardiologues (panel Thalès/Cegedim) et 25% des remboursements de l'ensemble des statines (base EGB). Ceci peut s'expliquer par le fait que le pourcentage de médecins participants à l'étude était plus élevé parmi les prescripteurs de rosuvastatine que d'autres statines (90.1% vs 82.3%).

- La rosuvastatine est prescrite en première intention dans 61.2% des cas. Ce résultat rejoint les données de la base EGB qui indique que la rosuvastatine fait partie des deux molécules les plus prescrites en initiation de traitement en prévention primaire.

Dans les cas de prescription en première intention, un dosage fort (10 ou 20 mg) est prescrit pour 18.3% des patients. D'une façon générale, les bases de données ne rapportent pas d'écart entre les pratiques et les recommandations de prescription à un faible dosage en initiation de traitement : un faible dosage (5 mg) est prescrit dans la majorité des cas (85% des remboursements selon la base EGB). Le dosage le plus fort à 20 mg est minoritaire.

- Avant l'instauration du traitement de statines, un bilan lipidique est réalisé dans 82% des cas. Le taux de LDL-c est en moyenne de 1.6g/l. Ce taux est plus élevé chez les patients traités par rosuvastatine que ceux traités par d'autres statines.

- Lors de l'examen de suivi, c'est-à-dire 3 à 6 mois après l'instauration du traitement, un bilan lipidique est réalisé dans 76% des cas. Le taux de LDL-c moyen est de 1.3 g/l. Ce taux est identique dans les deux groupes. L'objectif thérapeutique est atteint dans 57% des cas, plus souvent dans le groupe rosuvastatine qu'autres statines (62% vs 55%).

- Les conditions de prise en charge hygiéno-diététiques sont modestes : des règles hygiéno-diététiques sont prescrites dans environ trois quarts des cas (73%) et des documents sur le régime alimentaires sont remis à moins de la moitié des patients (45%).

B. Volet « morbidité »

Au total, 60 cardiologues et 371 généralistes ont participé à cette étude. La représentativité des centres paraît acceptable, malgré une proportion plus importante de centres non universitaires dans PGRx par rapport à l'échelon national (70% vs 60%). La répartition public/privé est identique et les centres inclus sont répartis sur tout le territoire national.

Pour cette étude, 2555 cas et 8381 contrôles étaient éligibles. Après appariement, 2238 cas ont pu être appariés à 2238 contrôles

1. Analyse principale

La comparaison initiale entre cas et témoins sur les facteurs de risque montre que les cas différaient des contrôles : moins d'activité physique, plus de fumeurs actuels (43% vs 20%), plus d'HTA et/ou de diabète associé, moins d'autres pathologies cardio-vasculaires et moins souvent sous traitement à visée cardiovasculaire (IMC et catégorie professionnelle étaient superposables).

Au total, les cas sélectionnés semblent être des populations plus à risque d'IDM.

Les facteurs de risque déjà connus d'IDM sont retrouvés dans l'analyse principale : BMI (OR = 1.17 [1.01 ; 1.37] pour un BMI entre 25 et 29), HTA (OR = 1.54 [1.32 ; 1.80]), diabète (OR = 1.22 [1.00 ; 1.50]) et surtout tabac (Tabagisme actuel : OR = 3.97 [3.30 ; 4.78]). Les facteurs protecteurs sont, dans cette étude, l'activité physique de plus de 30 minutes quotidiennes (OR = 0.65 [0.56 ; 0.75]), l'alcool (OR = 0.77 [0.67 ; 0.88]) et les traitements à visée cardio-vasculaire (OR = 0.67 [0.56 ; 0.78]).

Concernant les statines, après ajustement sur les risques identifiés précédemment, l'analyse a retrouvé :

- une diminution du risque de 33% en cas d'exposition dans les 2 mois (OR : 0.67 [0.56 ; 0.79])
- une diminution du risque de 27% après une exposition de 24 mois (OR : 0.73 [0.62 ; 0.86]).

Cependant, les statines n'ont pas d'effet sur le risque d'IDM chez les sujets qui n'ont pas les 3 facteurs de risque (diabète, HTA, tabac). Elles sont surtout efficaces chez les sujets de plus de 65 ans (44% vs 8%), chez les sujets qui suivent des traitements liés à des comorbidités cardio-vasculaires (36%) et chez les sujets compliants.

L'analyse a montré que plus le traitement par statine est long, plus il est efficace, cependant sans différence entre dose faible et dose élevée.

2. Analyse secondaire comparant les statines entre elles parmi les utilisateurs de statines

L'analyse secondaire, par statine, a porté sur une sous-population de 481 cas versus 818 contrôles. Une prudence particulière doit être portée quant à l'interprétation de ces résultats car cette analyse porte sur des effectifs restreints par rapport à la population initiale (21.5% des cas et 36.6% des témoins).

La proportion de patients (parmi les cas et les contrôles) ayant reçu une statine dans les 2 ans précédant la date index est variable en fonction de la statine considérée et diffère, pour une même statine, entre les cas et les contrôles.

Pour la rosuvastatine, 18.3% des cas (N=88) et 27.5% des contrôles (N=225) ont reçu ce traitement durant cette période.

Après ajustement sur les facteurs de risque (les mêmes que ceux pris en compte dans l'analyse principale), l'utilisation de rosuvastatine dans les deux ans précédant a été associée à une réduction du risque de premier IDM de 37% comparé à l'utilisation de simvastatine (OR = 0.63 [0.43 ; 0.91]). Un second modèle retrouve un OR de 0.49 [0.35 ; 0.68] pour la rosuvastatine par rapport à une non utilisation de statine.

3. Analyse avec score de propension chez les contrôles

Cette analyse montre que les différentes statines sont prescrites différemment en fonction de certains facteurs de risque. Par exemple, les sujets ayant une activité physique importante sont davantage traités par simvastatine.

Les fumeurs (actuels ou ex-fumeurs) reçoivent plus de rosuvastatine (OR : 1.46 [0.83-2.55] et OR : 1.6 [0.98-2.62]).

Il y a plus de fumeurs ou ex-fumeurs chez les cas (73% vs 60%). Or, il y a plus de prescriptions de rosuvastatine chez les contrôles que chez les cas. Un biais d'indication ne peut donc être totalement exclu. Il aurait été intéressant d'avoir la distribution des scores de propension entre les cas et les contrôles et pour chaque classe de statine.

4. Conclusion

Les résultats observés sont cohérents avec les données connues sur les facteurs de risque de l'IDM. Le bénéfice d'un traitement par statine chez des patients de sexe masculin, de plus de 65 ans avec plusieurs facteurs de risque (diabète, HTA et surtout tabac) semble confirmé et cohérent avec les données observées dans les essais thérapeutiques. Il aurait été judicieux d'intégrer dans le modèle principal l'utilisation de statine, ce qui aurait permis de déterminer le poids de ce facteur parmi les autres facteurs de risque ou protecteurs de premier IDM.

De plus, le bénéfice particulier de la rosuvastatine comparativement aux autres statines doit être considéré avec la plus grande prudence étant donné d'une part, le nombre de sujets relativement limité sur lequel porte cette analyse et le biais d'indication qui ne peut pas être exclu, compte tenu de la méthodologie utilisée.