

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} octobre 2014

TAHOR 10 mg comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 343 067 54)

Boîte de 50 (CIP : 34009 560 302 24)

Boîte de 90 (CIP : 34009 371 992 16)

TAHOR 20 mg comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 343 068 15)

Boîte de 50 (CIP : 34009 560 304 53)

Boîte de 90 (CIP : 34009 371 993 84)

TAHOR 40 mg comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 343 069 83)

Boîte de 50 (CIP : 34009 560 306 82)

Boîte de 90 (CIP : 34009 371 994 45)

TAHOR 80 mg comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 355 575 06)

Boîte de 50 (CIP : 34009 355 576 74)

Boîte de 90 (CIP : 34009 371 995 06)

Laboratoire PFIZER

DCI	atorvastatine
Code ATC (2012)	C10AA05 (Inhibiteur de l'HMG-CoA reductase - statine)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) : boîtes de 28 et 90 Collectivités (CSP L.5123-2) : boîtes de 28, 50 et 90
Indication concernée	« 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 risques¹ »

¹ La demande concernait initialement l'indication « prévention des événements coronaires et cérébrovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée » (étude CARDS, réalisée à la dose de 10 mg d'atorvastatine). Suite à une harmonisation européenne des libellés d'indication, cette indication est désormais incluse dans le libellé cité ci-dessus.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<u>Date initiale</u> (nationale): TAHOR 10 mg, 20 mg et 40mg : 21/03/1997 TAHOR 80 mg : 09/10/2000	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classification ATC	<u>2012</u> C C10 C10A C10AA C10AA05	Système cardiovasculaire Hypolipémiants Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants Inhibiteur de l'HMG-CoA reductase atorvastatine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités TAHOR suite au dépôt des résultats de l'étude post-inscription CARPAT.

Dans son avis du 4 janvier 2006 relatif la demande d'extension d'indication de TAHOR dans la «*prévention des événements coronaires et cérébrovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée*», la Commission de la transparence a formulé la demande suivante :

« 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.»

Cette demande a été inscrite le 28/02/2006 dans l'avenant à la convention entre le CEPS et le laboratoire.

En réponse à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription CARPAT. Les résultats présentés dans cet avis correspondent au rapport définitif de juillet 2011.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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 risques¹.

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 hétérozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse des LDL-C) ou si de tels traitements sont indisponibles. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	17 novembre 2010 Renouvellement d'inscription
Indication	<i>Indications biologiques :</i> - 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 aphérèse) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. <i>La forme 80mg est réservée aux formes sévères d'hypercholestérolémie, notamment aux formes familiales homozygotes.</i> <i>Indications basées sur des études cliniques d'intervention :</i> - 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 du RCP, 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 du RCP, Propriétés pharmacodynamiques). »
SMR	Le service médical rendu est important

Date de l'avis	4 janvier 2006 Extension d'indication
Indication	« Prévention des événements coronaires et cérébrovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée »
SMR	Le service médical rendu est important
ASMR	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.
Etudes demandées	« 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. »

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres statines indiquées en prévention primaire chez les patients diabétiques de type II.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR / ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
LODALES ZOCOR et génériques (simvastatine)	« Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques sans antécédents coronariens ni cérébrovasculaires ayant un haut risque cardiovasculaire avec au moins un des facteurs de risque suivants (hypertension, âge $\geq$ 65 ans, créatinine élevée, tabagisme présent ou passé), avec ou sans hyperlipidémie associée »	23/07/2003	SMR important Seule la simvastatine a démontré un intérêt en prévention primaire chez les diabétiques de type 2 ayant un risque cardiovasculaire élevé, indépendamment de la cholestérolémie. Pour ces patients, la simvastatine apporte une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I)	oui

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Suite à la demande de la Commission dans son avis du 4 janvier 2006, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription CARPAT, réalisée en France entre 2007 et 2009 (suivi de 2 ans). Ces résultats présentés ci-dessous ont été analysés et validés par le groupe ISPEP le 21 novembre 2011.

07.1 Méthode

L'étude CARPAT est une étude observationnelle de suivi (sur 2 ans) de la persistance à l'atorvastatine chez les patients diabétiques de type II et non diabétiques réalisée à partir de la base de données longitudinale Disease Analyzer (DA) d'IMS Health. Un questionnaire complémentaire informatisé a été ajouté au suivi classique afin de motiver les fenêtres thérapeutiques observées.

Pour cette étude, 4 cohortes de patients (prévalents² et incidents³) ont été constituées en fonction des indications du produit :

- diabétiques de type II traités par atorvastatine en prévention primaire : TD
- non diabétiques traités par atorvastatine en prévention primaire : TND
- diabétiques de type II traités par simvastatine en prévention primaire : ZD
- non diabétiques traités par simvastatine en prévention primaire : ZND

Un patient était considéré comme persistant si le délai entre la date de fin théorique du traitement (date de prescription + durée de prescription) et la date de la prescription suivante était inférieur à 180 jours⁴. Inversement, un patient était considéré avoir interrompu son traitement si l'écart entre la date de fin théorique d'un traitement et la date de la prescription suivante était supérieur ou égal à 180 jours. Dans ce cas, les raisons de cette interruption devaient être renseignées.

La durée de la persistance était calculée de la façon suivante :

- > pour les patients sans interruption de traitement ou avec une interruption de traitement inférieure ou égale à 180 jours, la durée de traitement était égale à la durée de suivi du patient dans l'étude.
- > pour les patients ayant une interruption de traitement de plus de 180 jours, la durée du traitement était estimée par la différence entre la date de fin théorique de la dernière prescription et la date d'inclusion.

COMMENTAIRES METHODOLOGIQUES

La représentativité des médecins a été étudiée en comparant les médecins ayant participé à l'étude par rapport à l'ensemble des médecins généralistes du Panel Disease Analyser (DA). Sur les critères étudiés (sexe, âge et région d'implantation). On peut noter que les médecins ayant participé à cette étude sont plus souvent implantés dans les régions Ouest et Sud-ouest au détriment des régions Sud-Est et de la région parisienne. Par rapport aux médecins généralistes français, la proportion de femmes est de 13% dans l'étude contre 28% au niveau national.

La représentativité des patients inclus a été étudiée par rapport aux patients du panel DA ayant été traités au moins une fois par atorvastatine ou simvastatine. Seuls les 29 586 patients n'ayant pas d'antécédents cardiovasculaires ont été conservés pour cette comparaison. La moyenne d'âge des patients inclus dans les quatre cohortes est similaire à celle de la population de référence (62 ans), cependant, la proportion de femmes est significativement plus élevée (49% versus 47%, $p=0,01$).

De plus, sur les 21 534 patients prévalents à l'inclusion, le laboratoire a souligné qu'il ne disposait de l'intégralité du traitement dans la base que pour moins de la moitié d'entre eux (48%).

Aussi, même si le panel IMS Health constitue une base de médecins généralistes représentative de l'ensemble des médecins généralistes en France, pour cette étude en particulier, seulement 22% des médecins ont participé et 50% des patients ont été inclus dans l'étude. Les données présentées ne permettent donc pas d'assurer totalement la représentativité des patients inclus dans cette étude.

Par ailleurs, la durée de 180 jours qui a été utilisée pour déterminer la fenêtre thérapeutique, lors de l'analyse principale, est très large et conduit à des résultats en faveur de la persistance. Une analyse de sensibilité utilisant des définitions plus strictes de la persistance (délai inférieur à 90 jours) a été menée suite à la demande de la HAS.

² Un patient prévalent est un patient en renouvellement de traitement pendant la période d'inclusion et pour lequel on dispose de la totalité des prescriptions médicamenteuses antérieures dans DA

³ Un patient incident est un patient sans traitement par statine antérieur à la période d'inclusion mais ayant au moins une prescription antérieure pour une autre pathologie dans la base DA, ceci afin d'exclure les patients qui viennent pour la première fois chez un médecin avec un renouvellement de traitement

⁴ Une fenêtre thérapeutique de 180 jours a été utilisée : il a été considéré qu'une interruption de prescription du médecin généraliste pouvait s'expliquer par une prescription intermédiaire d'un médecin spécialiste dont la durée est en général de 6 mois.

07.2 Résultats

07.2.1 Description des patients inclus

Sur la période de l'étude, 45 457 patients (correspondant à 457 médecins) ont eu au moins une prescription d'atorvastatine ou de simvastatine entre leur entrée dans le panel et le 31 juillet 2010.

Parmi ces patients, 15 871 (35%) avaient au moins un antécédent de maladie cardiovasculaire et 29 586 (66%), sans antécédents, ont été considérés comme traités en prévention primaire :

- 21 534 sont des patients prévalents (72,8% des patients), dont l'intégralité du traitement est connue pour 47,8% d'entre eux, soit 10 303 patients :
 - o Parmi ces derniers, 7 765 patients n'ont pas eu d'autres traitements par statines, dont 2 525 ont eu une statine pendant la période d'inclusion et se répartissent de la manière suivante :
 - 395 patients diabétiques de type II traités par atorvastatine
 - 1 142 patients non diabétiques traités par atorvastatine
 - 233 patients diabétiques de type II traités par simvastatine
 - 755 patients non diabétiques traités par simvastatine
- 1 172 sont des patients incidents (3,9%), dont 129 avaient déjà eu au moins une prescription antérieure de statine autre que l'atorvastatine. Il reste donc 609 patients incidents pouvant être inclus dans l'étude et se répartissant de la façon suivante :
 - 93 patients diabétiques de type II traités par atorvastatine
 - ☐ 293 patients non diabétiques traités par atorvastatine
 - ☐ 39 patients diabétiques de type II traités par simvastatine
 - ☐ 184 patients non diabétiques traités par simvastatine.

Au total, 3 134 patients ont été inclus dans les cohortes (2 800 attendus).

07.2.2 Suivi à un an des patients inclus

Au bout des deux ans de suivi de l'étude, au 31 juillet 2010, 90 sur 3 134 patients (2,8%) ont été exclus des cohortes initiales car ils présentaient des antécédents cardio-vasculaires non décelables dans l'historique des diagnostics et des prescriptions.

Au cours du suivi, quatre « trajectoires » différentes ont été observées (cf. tableau ci-dessous) :

- trajectoire 1 : 1 203 patients avec des prescriptions régulières d'atorvastatine ou de simvastatine, c'est-à-dire qui ont une interruption de prescription ≤ 180 jours et qui sont donc tous considérés comme persistants.
- trajectoire 2 : 278 patients avec un ou des « arrêts » de prescriptions justifiées, où la réponse à la 2^{ème} question du questionnaire permet de dire si le patient est persistant ou non (cf. tableau page suivante).
- trajectoire 3 : 828 patients avec un ou des « arrêts » de prescriptions non expliqués : pour ces patients, des appels téléphoniques ont été effectués pour s'assurer que le patient n'a pas interrompu son traitement pendant cette période (cf. tableau page suivante)..
- trajectoire 4 : 735 patients "perdus de vue" à ce jour, n'étant pas revenus chez leur médecin généraliste depuis la date théorique de déclenchement du questionnaire complémentaire, c'est à dire la fin de leur traitement.

Pour les deux derniers cas, les médecins généralistes ont été contactés afin de recueillir l'information sur la poursuite ou non du traitement par leur patient.

En considérant les patients avec données manquantes comme non persistants, le taux de persistance est de 65,1% à deux ans. En tenant compte des réponses aux questionnaires complémentaires obtenues et en ne tenant pas compte des données manquantes, le taux global de persistance à deux ans est de 90,2%.

Tableau : Taux de persistance en fonction des 4 différentes « trajectoires » observées chez les patients

	N total	N persistants	N Non persistants	DM	Taux de persistance	Taux de persistance (hors DM)
Trajectoire 1	1203	1203	0	0	100%	100%
Trajectoire 2	278	173	105	0	62,2%	62,2%
Trajectoire 3	828	591	103	134	71,4%	85,2%
Trajectoire 4	735	16	7	712	2,2%	69,6%
Total	3044	1983	215	846	65,1%	90,2%

Ce taux est le même quel que soit le traitement suivi (90,2% pour l'atorvastatine comme pour la simvastatine) et il n'y a également pas de différence statistiquement significative selon le sexe des patients (91,4% chez les hommes et 89,0% chez les femmes).

En revanche, le taux de persistance est significativement plus élevé chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques : 95,2% pour les patients diabétiques et 88,6% pour les non diabétiques (quelle que soit la statine considérée).

L'analyse de sensibilité réalisée en prenant une fenêtre thérapeutique de 90 jours (au lieu de 180 jours) montre que cette définition plus restrictive entraîne une diminution conséquente du taux de persistance qui est alors de 21,3% à deux ans sur la population totale. Il n'y a plus de différence entre patients diabétiques et non diabétiques.

Par ailleurs, le laboratoire a calculé le « Medication Possession Ratio » (MPR) qui est le ratio entre le nombre de jours de traitements prescrits (c'est à dire la somme de toutes les durées de prescription) sur la durée totale du traitement⁵. En moyenne, les patients persistants à 2 ans ont un MPR de 60%, ce qui signifie que les prescriptions effectuées par le médecin généraliste couvrent 60% de la période. Ce ratio était similaire chez les patients diabétiques et non diabétiques et chez les patients traités par atorvastatine ou simvastatine.

07.3 Résumé & discussion

L'étude CARPAT est une étude observationnelle de suivi (sur 2 ans) de la persistance à l'atorvastatine chez les patients diabétiques de type II et non diabétiques réalisée à partir de la base de données longitudinale Disease Analyzer (DA) d'IMS Health. Un questionnaire complémentaire informatisé a été ajouté au suivi classique afin de motiver les fenêtres thérapeutiques observées.

Les données présentées ne permettent pas d'assurer totalement la représentativité des patients traités par Atorvastatine® et inclus dans l'étude.

Les taux de persistance obtenus à deux ans ne sont pas robustes en fonction des analyses réalisées (prise en compte ou non des données manquantes, fenêtre thérapeutique de 180 jours

⁵ Durée totale du traitement = (dernière date de prescription de la statine + dernière durée de prescription) – date de première prescription de statine

ou 90 jours) et se situent entre 21% (avec fenêtre thérapeutique de 90 jours) à 90% environ (avec fenêtre thérapeutique de 180 jours, hors données manquantes). Cependant, ces taux sont similaires entre les patients sous atorvastatine et sous simvastatine.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 :

- la mise en place de conseils hygiéno-diététiques : mise en place d'un régime alimentaire adéquat et pratique d'un exercice physique suffisant (30 minutes par jour),
- la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés : tabagisme (sevrage), surcharge pondérale (valeur cible $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), diabète (valeur cible $HbA1C < 7\%$) et hypertension artérielle (valeur cible $< 140/90 \text{ mmHg}$ ou $< 130/80 \text{ mmHg}$ chez les patients diabétiques et insuffisants rénaux).

Les patients diabétiques de type II sans antécédents d'événements cardio-vasculaire peuvent recevoir indifféremment l'atorvastatine ou la simvastatine.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 4 janvier 2006.