

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

AVIS DE LA COMMISSION du 27 octobre 2004 - AVIS 2

TAHOR 10 mg, comprimé B/28 et B/50

TAHOR 20 mg, comprimé B/28 et B/50

TAHOR 40 mg, comprimé B/28 et B/50

TAHOR 80 mg, comprimé B/28 et B/50

Laboratoire **PFIZER**

Atorvastatine

Liste I

Date de l'AMM : 10 juin 2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/28) et Collectivités (B/28 et B/50) dans la nouvelle indication "Réduction des événements coronaires chez des patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée".

1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

Atorvastatine.

1.2. Indications

Indications biologiques :

- Réduction des hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb) en complément d'un régime adapté et assidu.

- Hypercholestérolémie familiale homozygote, en addition à d'autres traitements hypo-lipidémiant (notamment LDL aphaérèse) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

Indication basée sur une étude clinique d'intervention :

- Réduction des événements coronaires chez des patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée.

N.B. Les facteurs de risque pris en compte par l'AMM sont : sexe masculin, âge > 55 ans, tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL > 6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie.

1.3. Posologie

L'atorvastatine est prescrite en association avec le régime, 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 suffisant 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/jour dans les hypercholestérolémies modérées. Des posologies plus élevées peuvent être nécessaires dans les formes sévères, notamment dans les formes 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.

Chez le sujet âgé : Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose chez le sujet âgé.

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

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

C : Système cardio-vasculaire

10 : Hypolipémiants

A : Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants

A : Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase

05 : Atorvastatine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Prévention primaire chez les patients avec hyperlipidémie :

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

Evaluation concurrentielle :

- le premier en nombre de journée de traitement : ELISOR / VASTEN
- le plus économique en coût de traitement : TAHOR 10 mg
- le derniers inscrit : ZOCOR (J.O. du 14 /01/2004)

Prévention primaire chez les patients sans hyperlipidémie :

La simvastatine (LODALES / ZOCOR) est indiquée dans la "Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques sans antécédents coronariens ni cérébro-vasculaires ayant un haut risque cardiovasculaire avec au moins un des facteurs de risque suivants (hypertension, âge > 65 ans, créatinine élevée, tabagisme présent ou passé), avec ou sans hyperlipidémie associée".

Les patients sans hyperlipidémie, hypertendus, diabétiques, avec deux autres facteurs de risque, peuvent donc recevoir en prévention primaire indifféremment l'atorvastatine ou la simvastatine. Dans ce cas, l'atorvastatine partage la même indication que la simvastatine.

Lorsque les patients ne sont pas diabétiques et quels que soient les autres facteurs de risque, seule l'atorvastatine est indiquée. Pour cette population, l'atorvastatine est la première statine à démontrer un bénéfice.

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

La réduction des événements coronaires chez les individus considérés à risque cardiovasculaire peut faire appel à plusieurs classes thérapeutiques (antihypertenseurs, hypolipémiants, anti-agrégants plaquettaires, antidiabétiques...), médicaments visant à réduire les facteurs de risque cardio-vasculaire et participant à la prévention coronaire.

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 Hypercholestérolémie familiale :

L'étude Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – (ASCOT-LLA), compare 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 conversion d'autre part, quant à la survenue d'événements cardio-vasculaires dans une population d'hypertendus. La nouvelle indication repose sur les résultats du bras hypolipémiant de l'étude ASCOT-LLA (Lancet. 2003 April 5; 361: 1149-58).

Objectif :

Comparer l'effet de l'atorvastatine 10 mg/j et du placebo sur les événements coronariens mortels et non mortels, en prévention primaire, dans une population de patients hypertendus traités présentant plusieurs autres facteurs de risque.

Méthodologie :

- Dans cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, les patients recevaient un traitement antihypertenseur (objectifs tensionnels : < 140/90 mmHg pour les patients non diabétiques et < 130/80 mmHg pour les diabétiques) auquel était ajouté soit de l'atorvastatine à la dose de 10 mg/jour (n = 5 168), soit un placebo (n = 5 137).

- Critères d'inclusion : patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité et avec des taux de cholestérol total < 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Par ailleurs, tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge > 55 ans, tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL > 6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie.

- Durée de l'étude : il était prévu que l'étude soit arrêtée dès lors qu'un écart prédéfini serait enregistré entre les deux groupes sur le critère principal de jugement. Le bras hypo-lipémiant de l'essai a donc pris fin après un suivi médian d'une durée de 3,3 ans, au lieu de 5 ans initialement prévus.

- Critères de jugement :

- principal : fréquence des événements coronariens (critère composite associant les décès de cause coronaire et les infarctus non mortels),
- secondaires : mortalité toutes causes confondues, mortalité de cause cardio-vasculaire, fréquence des AVC mortels et non mortels, fréquence des événements cardiovasculaires et des procédures de revascularisation, fréquence des événements coronariens de tous types.

Efficacité :

Les patients inclus dans l'étude avaient les caractéristiques suivantes, similaires entre les deux groupes : âge moyen 63 ans, cholestérol total à 5,5 mmol/l et LDLcholestérol à 3,4 mmol/l. Parmi l'ensemble des patients inclus, 80 % étaient des hommes, 33 % étaient tabagiques actifs, 24 % étaient diabétiques.

Par ailleurs, la pression artérielle a été bien contrôlée et similaire chez les patients sous atorvastatine et sous placebo, pendant toute la durée de l'étude.

Analyse en ITT	atorvastatine 10 mg/j (n = 5 168)	placebo (n = 5 137)	
Décès de cause coronaire et infarctus du myocarde non mortels	100 (1,9 %)	154 (3,0 %)	S
Mortalité globale	185 (3,6 %)	212 (4,1 %)	p = 0,16
Mortalité cardio-vasculaire	74 (1,4 %)	82 (1,6 %)	p = 0,50
AVC mortels et non mortels	89 (1,7 %)	121 (2,4 %)	S
Evénements cardiovasculaires et procédures de revascularisation	389 (7,5 %)	486 (9,5 %)	S
Evénements coronariens de tous types	178 (3,4 %)	247 (4,8 %)	S

L'atorvastatine a réduit significativement par rapport au placebo :

- la fréquence des événements coronariens (critère composite associant les décès de cause coronaire et les infarctus non mortels) de 36 % (placebo 3,0 %, atorvastatine 1,9 %).
- la fréquence des AVC mortels et non mortels de 26 % (placebo 2,3 %, atorvastatine 1,7 %).
- la fréquence des événements cardiovasculaires et procédures de revascularisation de 20 % (placebo 9,5 %, atorvastatine 7,6 %).
- la fréquence des événements coronariens de tous types de 29 % (placebo 4,8 %, atorvastatine 3,5 %).

La mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire n'ont pas été réduites de façon significative.

Effets indésirables :

Dans l'étude ASCOT-LLA, deux cas de rhabdomyolyse ont été rapportés dans le groupe atorvastatine, considérés non reliés au traitement par les investigateurs. La survenue des effets indésirables spécifiques des statines ainsi que celle des effets indésirables fréquents n'a pas été différente entre les deux groupes.

Selon le RCP, les effets indésirables de l'atorvastatine sont généralement discrets et transitoires.

Les effets les plus fréquents (1 % ou plus des patients) associés à l'administration d'atorvastatine sont : troubles digestifs (constipation, flatulence, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhée), céphalées, asthénie, insomnie.

Plus rarement, des atteintes musculaires (à type de crampes ou myalgies) ont été rapportées, parfois associées à une rhabdomyolyse.

Des cas de tendinopathies parfois compliqués de rupture ont été très rarement rapportés.

Les effets indésirables biologiques les plus fréquents 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 de 3 fois la limite supérieure de la normale doit conduire à l'arrêt du traitement.
- l'élévation de la CPK. Des élévations de la créatine phosphokinase plasmatique d'origine musculaire ont été observées.

Conclusion :

Dans l'étude ASCOT-LLA, 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.

La posologie de l'étude a été de 10 mg/jour. L'intérêt thérapeutique pour de posologies supérieures n'a pas été démontré dans cette indication chez des patients sans hypercholestérolémie.

Les résultats de cette étude effectuée en Europe du nord sont difficilement transposables à la population française qui a un risque cardio-vasculaire moindre. Il est à noter cependant que les autres études avec les statines (HPS, 4S...) ont été effectuées en Europe du nord.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hypertension artérielle accompagnée de plusieurs autres facteurs de risque cardiovasculaires 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. Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif des événements coronariens.

Ces spécialités sont 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.

Compte tenu de la prévalence élevée de l'hypertension et des facteurs de risques cardio-vasculaires qui lui sont souvent associés et de la gravité de leurs conséquences, le fardeau de la maladie est important en termes de santé publique. Le besoin thérapeutique est insuffisamment couvert, notamment chez les patients non diabétiques.

L'effet attendu à l'échelle de la population, démontré sur un critère direct de morbidité, la fréquence des événements coronariens, est modéré. La mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire n'ont pas été réduites de façon significative.

La transposabilité des résultats observés dans l'étude disponible est discutable dans la mesure où :

- pour les mêmes facteurs de risques, la population française a un risque cardio-vasculaire inférieur à celui de la population étudiée (Europe du nord),
- l'observance d'un traitement par statine n'est pas optimale en pratique réelle.

En conséquence et compte tenu des alternatives disponibles à ce jour, l'impact de santé publique attendu pour la spécialité TAHOR est modéré.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

La prise en charge des patients à risque doit débuter par des conseils hygiéno-diététiques.

L'arrêt du tabac, le régime alimentaire adéquat, l'exercice physique suffisant en sont les principales actions.

Le traitement par atorvastatine 10 mg/j chez des patients traités pour une hypertension artérielle, ayant 3 facteurs de risque associés, sans hyperlipidémie, a montré une réduction de la survenue des événements coronariens. L'étude ASCOTLLA a ainsi confirmé l'importance d'une prise en charge globale du risque cardiovasculaire.

Dans ce cadre, les patients diabétiques peuvent recevoir indifféremment l'atorvastatine ou la simvastatine. Lorsque les patients ne sont pas diabétiques et quels que soient les autres facteurs de risque, seule l'atorvastatine est indiquée.

4.4. Population cible

La population cible de l'extension d'indication correspond aux patients sans hyperlipidémie ; les patients avec hyperlipidémie sont déjà pris en compte dans le cadre des indications précédentes de TAHOR.

La population cible peut être estimée à partir des éléments suivants :

- La prévalence de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée serait de l'ordre de 6,5 à 7,4 millions de patients (données HCSP 2002 et CREDES 1999 extrapolées à la population française en 2003, THALES/CEMKA 2001). D'après des données plus récentes, la prévalence de l'HTA traitée serait de l'ordre de 8 millions de patients en France (données THALES 2003, étude FLASH 2003).
- Selon l'étude du réseau Sentinelles de l'INSERM (Le Ménac'h, 2004), 54 % des hypertendus âgés de 40 ans et plus consultant en médecine générale auraient une cholestérolémie considérée comme normale.
- La même étude suggère que parmi eux, environ 20 % n'ont pas d'antécédents coronaires mais ont au moins 3 facteurs de risque associés.

En extrapolant les données de l'étude INSERM à la population des 8 millions d'hypertendus traités en France, la population cible de TAHOR dans cette extension d'indication pourrait être de l'ordre de 900 000 patients.

Il est à noter que la prévalence réelle de l'hypertension pourrait être supérieure à celle de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée. Elle serait de l'ordre de 12,5 à 14,2 millions d'individus.

Au sein de la population cible de TAHOR, il est possible d'identifier la sous-population qui relève d'un traitement atorvastatine / simvastatine, constituée par les patients hypertendus, diabétiques avec deux autres facteurs de risque.

Selon la même étude du réseau Sentinelles, ces patients représenteraient environ 40 % de la population cible totale soit environ 360 000 personnes. La population pour laquelle l'atorvastatine seule a démontré un bénéfice en termes de réduction des événements coronariens peut être ainsi estimée à environ 540 000 personnes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/28 et B/50) pour la spécialité TAHOR 10 mg. Les dosages à 20 mg, 40 mg et 80 mg ne sont pas adaptés à cette extension d'indication.

4.5.1 Conditionnements :

Adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %