



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**AVIS**

**04 janvier 2006**

**TAHOR 10 mg, comprimé pelliculé**

**B/28**

**TAHOR 20 mg, comprimé pelliculé**

**B/28**

**TAHOR 40 mg, comprimé pelliculé**

**B/28**

**TAHOR 80 mg, comprimé pelliculé**

**B/28**

**Laboratoires PFIZER**

atorvastatine

Liste I

Date de l'AMM : 07 juin 2005

**Motif de la demande :**

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle 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 »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif :

atorvastatine

### 1.2. Indications

#### Indications biologiques :

- Réduction des hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb et III) en complément d'un régime adapté et assidu.
- Hypercholestérolémie familiale homozygote, en addition à d'autres traitements hypolipémiants (notamment LDL aphérèse) 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
- **Prévention des événements coronaires et cérébrovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée**

N.B. Les facteurs de risque pris en compte par l'AMM sont : hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie

### 1.3. Posologie

L'atorvastatine est prescrite en association au 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 satisfaisant chez la majorité des patients.

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

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

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

La dose maximale recommandée est de 80 mg.

*Chez l'insuffisant rénal :* il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale.

*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. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2003

C : Système cardio-vasculaire  
10 : Hypolipémiants  
A : Hypocholestérolémiants et hypoglycéridémiants  
A : Inhibiteurs de la 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

### 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 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 ».

## 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

La réduction des événements coronaires chez les diabétiques considérés à risque cardiovasculaire peut faire appel à plusieurs classes thérapeutiques (anti-hypertenseurs, hypolipémiants, anti-agrégants plaquettaires, antidiabétiques ...).

# 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et de tolérance de l'atorvastatine chez le diabétique de type 2 sont principalement issues des résultats d'une étude de phase III, CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)

Objectif : évaluer l'efficacité (événements coronaires et cérébrovasculaires mortels et non mortels) et la tolérance de l'atorvastatine 10 mg/j (n=1428) par rapport au placebo (n=1410) en prévention primaire, chez des patients avec diabète de type 2.

#### Méthodologie :

- étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle.
- critères d'inclusion : patients avec diabète de type 2, âgés de 40 à 75 ans, sans antécédent de maladie cardiovasculaire et avec un taux de LDL  $\leq$  4,14 mmol/l (160mg/dl) et de TG  $\leq$  6,78mmol/l (600mg/dl). Par ailleurs, tous les patients avaient au moins un des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.
- critère de jugement principal : fréquence des événements cardiovasculaires majeurs (critère composite associant l'infarctus du myocarde sévère mortel et non mortel, l'infarctus du myocarde asymptomatique, la mort d'origine coronaire aiguë, l'angor instable, le pontage coronarien par greffe, l'angioplastie transluminale percutanée, la revascularisation, l'AVC).
- critères secondaires : mortalité globale, fréquence des infarctus du myocarde sévères mortels et non-mortels et des infarctus du myocarde asymptomatiques ; fréquence des AVC mortels et non mortels.
- L'effet du traitement par atorvastatine ayant atteint le seuil d'arrêt de l'étude prédéfini pour l'efficacité, CARDS a été arrêtée 2 ans avant la date prévue. La durée médiane d'observation pour le critère principal a été de 4,0 ans dans le groupe atorvastatine et de 3,9 ans dans le groupe placebo.
- l'analyse des résultats a été faite en intention de traiter

#### Résultats :

- les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes : prépondérance masculine (68%), âge moyen 61 ans, LDL-c de 3 mmol/l, HbA1c moyenne 7,9%. Deux

tiers des patients étaient traités par antidiabétique oral, 84% avaient une HTA associée. Ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes.

- le tableau suivant synthétise les principaux résultats observés :

	Placebo (n=1410)	Atorvastatine (n=1428)	RRR RRA NNT	p
Critère principal : événements cardiovasculaires majeurs	127 (9%)	83 (5,8%)	37%% 3,2% 27	S
- Dont infarctus du myocarde	64 (4,5%)	38 (2,7%)	42%% 1,8% 50	S
- Dont AVC	39 (2,8%)	21 (1,5%)	48% 1,3% 83	S
Critère secondaire : mortalité toute cause	82 (5,8%)	61 (4,3%)	27% 1,5%	NS
- Dont mortalité cardiovasculaire	37 (2,6%)	25 (1,8%)	34% 0,8%	NS
Critère secondaire : tout événement cardiovasculaire aigu	189 (13,4%)	134 (9,4%)	32% 4,0%	S

L'atorvastatine a réduit significativement :

- la fréquence des événements cardiovasculaires majeurs (critère composite associant l'infarctus du myocarde sévère mortel et non mortel, l'infarctus du myocarde asymptomatique, la mort d'origine coronaire aiguë, l'angor instable, le pontage coronarien par greffe, l'angioplastie transluminale percutanée, la revascularisation, l'AVC) de 37% (p=0,0010), (placebo 9,0%, atorvastatine 5,8%) ;
- la fréquence des infarctus du myocarde sévères mortels et non-mortels et des infarctus du myocarde asymptomatiques de 42% (p=0,0070) (placebo 4,5%, atorvastatine 2,7%)
- la fréquence des AVC mortels et non mortels de 48% (p=0,0163), (placebo 2,8% , atorvastatine 1,5%).
- l'incidence globale des effets indésirables ou des effets indésirables sévères n'était pas différente entre les deux groupes.

#### Effets indésirables :

Selon le RCP, les effets indésirables cliniques de l'atorvastatine sont généralement discrets et transitoires. Les effets les plus fréquents (1% ou plus des patients) associés à l'administration sont été les suivants : troubles digestifs (constipation, flatulence, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhée), céphalées, asthénie, insomnie. Des atteintes musculaires (à type de crampes, de myalgies et de rhabdomyolyse) et de tendinopathies, parfois compliqués de rupture, ont été très rarement rapportés. Dans l'étude CARDS, aucune différence statistiquement significative n'a été observé entre les effets indésirables cliniques des deux groupes. Aucun cas de rhabdomyolyse n'a été rapporté.

Selon le RCP, les effets indésirables biologiques les plus fréquents observés avec l'atorvastatine sont l'élévation de l'ASAT et/ou de l'ALAT. Une surveillance régulière des tests fonctionnels hépatiques est nécessaire. Une élévation persistante des transaminases au-delà 3 fois la limite supérieure de la normale doit conduire à l'arrêt du traitement. Des élévations de la créatine phosphokinase plasmatique d'origine musculaire ont été observées. Dans l'étude CARDS, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes.

### Conclusion

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

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

La posologie de l'étude 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.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **4.1. Service médical rendu**

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

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

L'atorvastatine est un traitement de première intention.

Dans cette indication, la simvastatine constitue une alternative thérapeutique.

Intérêt en termes de santé publique :

La pathologie cardiovasculaire ischémique de la population des diabétiques de type 2 représente un fardeau de santé publique important.

La prévention des événements cardiovasculaires des diabétiques de type 2, hyperlipidémiques et non hyperlipidémiques est un besoin de santé publique important, actuellement couvert en partie par la simvastatine.

Compte tenu des données disponibles et notamment des résultats de l'étude CARDS, un impact populationnel en termes de morbidité est attendu de la part de l'atorvastatine. Au vu des résultats de cet essai, cet impact, indiscernable de celui de la simvastatine, pourrait être important.

Cependant, compte tenu des données actuelles concernant l'observance des traitements préventifs par statines, la transposabilité des résultats de l'essai CARDS n'est pas assurée. Une perte d'effet est probable.

En conséquence, un intérêt en santé publique est attendu pour l'atorvastatine. Cet intérêt est modéré, au même titre que celui apporté par la simvastatine dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette extension d'indication.

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

### **4.2. Amélioration du service médical rendu :**

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.

### **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 de 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 personnes à risque doit débuter par des conseils hygiéno-diététiques. L'arrêt du tabac, un régime alimentaire adéquat, un exercice physique suffisant en sont les principales actions à mener.

Le traitement par atorvastatine 10 mg/j chez des patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie, a permis une réduction de la survenue des événements coronaires et cérébrovasculaires chez ces patients. L'étude CARDS a ainsi confirmé l'importance d'une prise en charge globale du risque cardiovasculaire. La posologie de l'étude a été de 10 mg/jour. L'intérêt thérapeutique de posologies supérieures n'a pas été démontré dans cette indication chez des patients sans hypercholestérolémie.

Dans le cadre de cette indication, les patients peuvent recevoir indifféremment l'atorvastatine ou la simvastatine. Les recommandations de bonnes pratiques sur la prise en charge des dyslipidémies (AFSSAPS, 2005) proposent des objectifs thérapeutiques à atteindre, en fonction du risque cardiovasculaire des patients.

### **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 :

- Le nombre de diabétiques de type 2 serait d'environ 1,8 millions (CNAMTS, 2002)
- Parmi eux, environ 48% seraient traités pour une dyslipidémie associée (Thalès, 2004).
- Environ deux tiers des patients diabétiques de type 2 sans hyperlipidémie auraient au moins un autre facteur de risque, tel que défini par l'AMM (Thalès, 2004)

Sur ces bases, la population cible de TAHOR dans cette nouvelle indication pourrait atteindre 600 000 personnes.

### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

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.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%