



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**EVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ
ANALYSE MÉDICO-ÉCONOMIQUE**

**Efficacité et efficacité des
hypolipémiants
Une analyse centrée sur les statines**

**Juillet 2010
Mise à jour Septembre 2010**

Le rapport complet de cette évaluation est téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Synthèse du rapport

1 Introduction

Les pathologies cardiovasculaires (CV) constituent la seconde cause de mortalité en France et une cause importante d'invalidité. Nombre de ces pathologies sont dues à l'athérosclérose, phénomène d'obstruction des artères que l'on attribue essentiellement à une accumulation dans la paroi artérielle des lipides contenus dans le LDL-c. Le risque d'accidents liés à l'athérosclérose est associé à la présence de facteurs de risque (FDR) CV, parmi lesquels l'hypercholestérolémie.

Les modalités de prise en charge des dyslipidémies comprennent les règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux agissant sur les paramètres lipidiques : statines, fibrates, ézétimibe, acide nicotinique, oméga 3 et résines échangeuses d'ions.

De par leur poids économique et la place centrale qu'elles occupent dans la prise en charge médicamenteuse des dyslipidémies, les statines constituent l'axe principal de la présente évaluation, qui vise à éclairer la décision publique et professionnelle sur la place des statines dans le traitement de l'hypercholestérolémie et la prévention CV.

2 Contexte de la demande

En 2008, la HAS a été sollicitée pour évaluer l'efficacité des stratégies hypolipémiantes. Cette demande, issue du ministère de la santé, s'inscrit dans un contexte de forte prescription des hypolipémiants et, plus particulièrement des statines, pour lesquelles des accords de maîtrise médicalisée des dépenses ont été signés entre l'assurance maladie et les praticiens.

3 Méthodologie de l'évaluation

La méthodologie mise en œuvre repose sur :

- une analyse critique des données médicales et économiques disponibles,
- la réalisation de travaux quantitatifs ad-hoc (analyse de trois bases de données de prescription, méta-analyse des données de morbi-mortalité, estimation du modèle d'effet des statines sur la mortalité toutes causes, analyse coût-conséquence des différentes statines sur le paramètre biologique LDL-c),
- la réunion d'un groupe de travail pluridisciplinaire.

Les conclusions, qui ont émergé à l'issue de l'ensemble de ces étapes, ont ensuite été soumises à un groupe de lecture également pluridisciplinaire. Enfin, une consultation publique a été organisée.

L'évaluation repose sur des données d'efficacité, de tolérance et d'efficience des statines.

- L'efficacité a été appréhendée par la réduction de la mortalité toutes causes (critère principal), et la réduction de la morbidité cardio-vasculaire (critère secondaire). L'indicateur biologique de la réduction du LDL-c est admis comme un critère fiable d'efficacité intermédiaire de la morbidité cardiovasculaire.
- La tolérance a été appréhendée par la survenue des événements indésirables sévères (principalement rhabdomyolyses, élévations des CPK et des transaminases) et de cancers.
- L'efficience a été appréhendée à partir de critères de résultat final (année de vie gagnée, événement évité, année de vie gagnée ajustée sur la qualité) et à partir du critère secondaire de réduction attendue du LDL-c.

4 Prise en charge de l'hypercholestérolémie et prévention cardiovasculaire : état des connaissances

4.1 Poids épidémiologique et économique du traitement de l'hypercholestérolémie en France

L'hypercholestérolémie est la dyslipidémie la plus fréquente. En France, elle touche plus de 37% des adultes âgés de 35 à 64 ans, soit 9,1 millions de personnes {Ferrières, 2009 2474 /id}.

En France, les hypolipémiants ont représenté en 2008 près de 1 milliard d'euros en montants remboursés (base Médicam 2008) et 1,6 milliard d'euros en chiffre d'affaires (base GERS 2008). Sur l'ensemble des hypolipémiants, la classe des statines a représenté 76% du montant total remboursé et 85% du chiffre d'affaires.

La classe des statines comprend en France cinq molécules différentes : la pravastatine, la simvastatine, la fluvastatine, la rosuvastatine et l'atorvastatine. La part de marché de l'atorvastatine est restée la plus importante en 2008 avec 38 % du CA TTC annuel. La rosuvastatine et la fluvastatine ont maintenu leur part de marché (18% et 6%), contrairement à la simvastatine et à la pravastatine qui ont amorcé une décroissance en 2008 (12 et 14% du CA TTC total).

4.2 Synthèse des recommandations françaises et internationales et mise à jour de données cliniques publiées depuis 2005

Les mesures hygiéno-diététiques (conseils diététiques, arrêt du tabac, limitation de la consommation d'alcool, pratique d'une activité physique régulière) sont recommandées chez tous les patients nécessitant une prévention CV.

Comme les recommandations françaises, les recommandations internationales publiées depuis 2005 ont réaffirmé le choix des statines en première intention lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire.

L'instauration d'un traitement médicamenteux en première intention dépend du profil des patients en termes de prévention primaire ou secondaire et en termes de risque cardiovasculaire :

- les recommandations françaises et internationales sont unanimes sur l'intérêt de traiter par statine les patients en prévention primaire à haut risque CV et les patients en prévention secondaire ;
- les recommandations qui se positionnent sur la prise en charge en prévention primaire de patients à faible RCV privilégient des actions alternatives, en particulier des mesures hygiéno-diététiques.

Une interrogation persiste sur l'intérêt de l'utilisation de fortes doses de statines d'emblée (stratégies dites « intensives »).

Les autres traitements médicamenteux hypolipémiants (ézétimibe, fibrates, acide nicotinique, colestyramine et oméga 3) sont envisagés dans toutes les recommandations uniquement en association aux statines, en cas d'intolérance à celles-ci ou bien en présence d'une anomalie lipidique particulière (hypertriglycéridémie, hypo-HDLémie).

La recherche documentaire réalisée depuis 2005 n'apporte pas d'éléments remettant en cause la place des statines comme traitement médicamenteux de première intention en prévention primaire comme secondaire.

5 Evaluation comparative des différentes statines

5.1 Pratiques françaises de prescription des statines

Un état des lieux des pratiques de prescription des statines en secteur libéral a été réalisé à partir de trois bases de données françaises¹.

L'atorvastatine et la rosuvastatine dominent la prescription de statines avec près des 50% de l'ensemble des prescriptions (tous dosages confondus), quel que soit le profil des patients et des prescripteurs. Selon les AMM et les avis de la CT, cette prédominance ne se justifie pas. Si toutes les statines disposent d'une indication validée par l'AMM dans le traitement de « l'hypercholestérolémie », il n'en est pas de même pour les indications de prévention primaire ou secondaire d'ECV :

- l'atorvastatine ne possède pas, à ce jour, d'indication validée par l'AMM en prévention secondaire. En revanche elle possède deux indications en « prévention primaire chez les patients avec ou sans hyperlipidémie associée » chez les diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque associé d'une part, et chez les hypertendus traités avec 3 facteurs de risque d'autres part ;
- la rosuvastatine ne possède pas, à ce jour, d'indication validée par l'AMM en prévention secondaire. En revanche elle possède une indication en prévention primaire « chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire » depuis le 21 juin 2010².

La recommandation sur les prescriptions de faibles dosages lors de l'instauration de traitements médicamenteux est bien respectée, notamment en prévention primaire.

La part des molécules génériques reste limitée dans l'ensemble des prescriptions.

Aucune des trois bases n'a permis de connaître la valeur initiale du LDL-c des patients ni de vérifier l'atteinte de la valeur cible biologique après traitement.

5.2 Données cliniques comparant les différentes statines

5.2.1 Efficacité des statines sur la réduction de la mortalité toutes causes et des événements CV

La réalisation d'une méta-analyse, complétée par l'estimation du modèle d'effet des statines sur la mortalité toutes causes, a permis d'évaluer l'efficacité des statines sur ce critère, en tant que classe et par molécule. Les résultats de cette méta-analyse, qui a inclus 91 essais correspondant à 170 257 patients, complètent et corroborent ceux d'autres revues systématiques publiées sur ce sujet.

Toutes statines confondues, le traitement par statines diminue le risque de mortalité toutes causes de 10%. Le bénéfice que l'on peut attendre d'un traitement par statines en termes de mortalité toutes causes, et par inférence en termes de mortalité cardiovasculaire, dépend entièrement du niveau de risque initial de décès cardio-vasculaire du patient, lequel ne se résume pas à sa pathologie. Ceci signifie qu'en pratique, la définition de la population cible devrait reposer sur le risque CV initial des patients.

¹ Les trois bases sont : l'EPPM (Analyses ponctuelles des prescriptions réalisées lors des consultations de praticiens libéraux en ville), le panel Thalès (Observatoire de médecins généralistes et spécialistes informatisés avec recueil des données de consultations en continu) et l'EGB (actes et médicaments remboursés sur un échantillon d'assurés sociaux du régime général).

² Cette extension d'indication est actuellement en cours d'évaluation par la commission de la Transparence

Sur ce critère de mortalité toutes causes, les statines qui sont à la disposition des médecins en France ne se distinguent pas, même si deux molécules se singularisent par un haut niveau de preuve de l'estimation de leur efficacité (la pravastatine, la simvastatine).

Les statines réduisent le risque de survenue d'un événement CV de 15% à 23% selon le type d'événement. L'hétérogénéité observée dans la méta-analyse entre les statines ne peut être attribuée avec certitude à une efficacité différente, en raison du manque de standardisation dans le recueil des diagnostics de ces événements dans les essais.

Aucune différence en termes de mortalité toutes causes n'a été démontrée entre les essais à faible, moyenne et forte doses. Néanmoins, une stratégie d'adaptation de la dose en fonction d'un paramètre biologique semble plus efficace qu'une dose fixe.

5.2.2 Efficacité des statines sur la réduction du LDL-c

Les deux travaux identifiés dans la littérature (essai STELLAR et méta-analyse de Law) ayant comparé les statines en termes de baisse du LDL-c, nous permettent de conclure que les différentes statines ont une efficacité biologique différente en fonction des combinaisons molécule-dosages étudiées. A dosage identique, la fluvastatine et la pravastatine entraînent la plus faible réduction de LDL-c, tandis que la rosuvastatine et l'atorvastatine entraînent les réductions les plus importantes. La simvastatine se situe au milieu. Par ailleurs, on observe que l'efficacité biologique des cinq statines croît avec l'augmentation des doses.

5.2.3 Tolérance des statines

Les données issues de la recherche documentaire (études cliniques, méta-analyses) et du suivi particulier effectué par l'Afssaps depuis leur mise sur le marché indiquent que les statines possèdent généralement un bon profil de tolérance sans réelle possibilité de les distinguer.

Les événements indésirables considérés comme sévères sont peu fréquents (<1%) et représentés essentiellement par les rhabdomyolyses et myalgies, mais aussi les élévations des transaminases (ASAT et ALAT) et des CPK. Le lien entre les statines et le risque de cancer n'a pas été démontré.

Les données ne permettent pas de distinguer les différentes molécules entre elles, mais semblent indiquer que l'utilisation de fortes doses de statines pourrait entraîner une augmentation des événements indésirables.

5.3 Données économiques comparant les différentes statines

Sur le plan économique, toutes les études ont conclu que le traitement par statine était une stratégie efficiente en comparaison à l'absence de traitement médicamenteux chez les patients en prévention primaire à haut risque CV et les patients en prévention secondaire et ce, quels que soient la molécule et le contexte de soins étudiés. Les quelques études disponibles ne permettent pas de justifier la prescription d'une statine en prévention primaire pour les patients à faible RCV.

En termes comparatifs, aucune différence significative n'a été démontrée entre les statines sur le critère de mortalité toutes causes. Le poids économique que représente la prise en charge des ECV justifie que le critère de réduction des ECV soit introduit secondairement dans le raisonnement. La qualité des données ne permettant pas de mener une analyse statistique rigoureuse en morbidité, le critère biologique de la réduction du LDL-c a été accepté comme permettant d'appréhender l'efficacité des statines en morbidité CV, dès lors qu'une corrélation a été démontrée entre la réduction du risque de survenue des événements CV et la baisse du LDL-c.

En conséquence, pour un patient qui débute un traitement, le prescripteur devrait envisager en priorité la statine la plus efficace en fonction de la baisse de LDL-c recherchée, sous réserve des caractéristiques individuelles du patient (contre-indications, interactions médicamenteuses, co-morbidités spécifiques...). Le tableau ci-dessous présente les molécules identifiées comme efficaces, dans la mesure où il n'existe pas d'autres molécules/dosage apportant une efficacité identique (en tenant compte des intervalles de confiance IC95%) pour un prix nettement inférieur.

Tableau 1. Molécules efficaces en première intention selon la réduction de LDL-c (prix septembre 2010)

Molécule(s) présentant le meilleur rapport coût-efficacité	Baisse moyenne de LDL-c [IC 95%]	Coût annuel Boite 28cp sept 2010	Coût annuel Boite 84cp sept 2010
Pravastatine 10 mg Gé	20% [17%-22%]	85€	NC
Simvastatine 10 mg Gé	27% [25%-29%]	93€	NC
Simvastatine 20 mg Gé	32% [30%-34%]	178€	149€
Simvastatine 40 mg Gé	37% [35%-40%]	226 €	177€
Atorvastatine 10 mg	37% [34%-41%]	245 €	214€
Rosuvastatine 5 mg	38% [36%-40%]	233 €*	204€*
Rosuvastatine 10 mg	43% [41%-45%]	339€*	290€*
Rosuvastatine 20 mg	48% [46%-51%]	484€*	421€*
Atorvastatine 80 mg	55% [48%-62%]	512€	443€

Sources : Assurance maladie, septembre 2010 et Law 2003.

* : boite de 30 ou 90 comprimés

Compte tenu de l'efficacité biologique moyenne des différentes statines en termes de baisse attendue de LDL-c {Law 2003 2521} et des prix français de ces molécules en septembre 2010, la prescription d'une simvastatine générique est à envisager en priorité pour les hypercholestérolémies faibles à modérées, avec un dosage adapté à la valeur cible recherchée (10 mg, 20 mg, 40 mg, cf. Tableau 1).

- Lorsque la baisse de LDL-c souhaitée est très faible (inférieure à 20%), la pravastatine 10mg est le choix le plus efficient si un traitement médicamenteux est jugé nécessaire.
- Lorsque la baisse de LDL-c souhaitée est modérée (entre 30% et 40%), l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 mg sont des alternatives de la simvastatine 40 mg avec un niveau d'efficacité biologique identique pour un coût annuel relativement proche.

Pour une baisse souhaitée du niveau de LDL-c de plus de 40%, seules la rosuvastatine et l'atorvastatine permettent d'atteindre la valeur cible :

- entre 40% et 50%, la rosuvastatine (10, 20³ mg) est moins chère que l'atorvastatine (20mg, 40mg) pour une efficacité biologique comparable ;
- au-delà, l'atorvastatine 80mg est la seule molécule permettant de réduire le taux de LDL-c de plus de 50%.

En toute logique, le maintien de la prescription de la molécule princeps n'est jamais une stratégie rationnelle sur le plan économique quand sa forme générique existe.

6 Conclusions

A l'issue de cette évaluation, les conclusions de la HAS, en accord avec le groupe de travail, sont les suivantes.

- Toutes statines confondues, le traitement par statines diminue le risque de mortalité toutes causes de 10% quel que soit le profil du patient, et le risque d'événements cardiovasculaires de 15% à 23%, selon l'événement étudié. Le rapport coût-efficacité d'un traitement par statine est jugé favorable en prévention secondaire, et en prévention primaire pour les patients à haut risque CV.
- Les différentes statines n'ont pas d'effet significativement différent en termes de mortalité toute cause. Les données disponibles ne permettent pas de comparer de manière rigoureuse l'ensemble des molécules sur le critère de la réduction de la survenue de chaque événement cardiovasculaire.
- Il existe une relation démontrée entre la baisse du LDL-c et la réduction des ECV. La réduction du LDL-c peut être acceptée comme un indicateur intermédiaire de la morbidité CV. Les statines ayant une efficacité biologique différente, la prise en compte de ce second critère dans la décision conduit à recommander, pour un patient en initiation de traitement, la statine la plus efficiente en fonction de la baisse de LDL-c recherchée lorsqu'un traitement est jugé nécessaire par le prescripteur, en tenant compte du niveau de risque cardio-vasculaire initial du patient.
- Les effets indésirables sont de nature et de fréquence identiques entre les statines commercialisées en France. Pour une molécule donnée, leurs fréquences sont dose-dépendantes.
- Le bénéfice absolu individuel en termes de réduction du risque de mortalité toutes causes est proportionnel au risque de décès cardiovasculaire du patient. La stratégie thérapeutique doit être définie dans une perspective de prévention cardiovasculaire en morbi-mortalité. Un travail visant à estimer le niveau de risque cardio-vasculaire à partir duquel un traitement par statine serait justifié doit être réalisé.
- La hiérarchie des prix constatés n'est pas strictement proportionnelle à la progression de l'efficacité des différentes statines.

³ La rosuvastatine 20mg est le seul dosage étudié dans l'étude JUPITER. Le critère d'inclusion (CRPus), utilisé comme marqueur du risque cardiovasculaire des patients dans cette étude, reste à l'heure actuelle controversé.