

UNIVERSITE TOULOUSE III- Paul Sabatier-

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

2014 TOU3 1025

**THESE**

**POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**SPECIALITE MEDECINE GENERALE**

Présentée et soutenue publiquement le mardi 3 juin 2014

par

Isabelle GUILLOT GAMBIER

Etat des lieux des statines de 2009 à 2012 en Midi-Pyrénées :

L'A.M.M. du générique du Tahor<sup>R</sup> a-t 'elle entraîné un report anticipatoire des prescriptions du Tahor<sup>R</sup> vers d'autres statines, avant sa mise en circulation dans les officines ?

Directeurs de thèse : Dr Agnès Sommet et Dr Jordan Birebent

**Jury**

Monsieur le Professeur	MONTASTRUC Jean-Louis	Président
Monsieur le Professeur	ELBAZ Meyer	Assesseur
Monsieur le Professeur	MESTHE Pierre	Assesseur
Madame le Docteur	SOMMET Agnès	Assesseur
Madame le Docteur	BAGHERI Haleh	Assesseur
Monsieur le Docteur	BIREBENT Jordan	Membre Invité

**A notre Maître et Président du jury,**

**Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc,**

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse

Chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires de Toulouse

Directeur du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament

Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes de Midi-Pyrénées (Centre Pierre-Dumas)

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse, et de juger notre travail.

Nous vous remercions de nous avoir ouvert les portes de votre service.

Veillez trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance et de notre respect.

**A notre Jury de Thèse,**

**Monsieur le Professeur Meyer ELBAZ,**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Cardiologue

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Permettez-nous de vous exprimer notre reconnaissance pour avoir accepté de juger notre travail.

**Monsieur le Professeur Pierre MESTHE,**

Professeur Associé de Médecine Générale

Praticien en médecine générale

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Je vous remercie pour l'amabilité et la grande bienveillance avec lesquelles vous m'avez guidée sur le chemin de la médecine générale lors des cours et autres séminaires.

Permettez-nous de vous exprimer notre reconnaissance pour avoir accepté de juger notre travail.

**Madame le Docteur Agnès SOMMET,**

Maitre de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier

Pharmacologie médicale et clinique

Tu m'as co-dirigé et guidé tout au long de ce travail. Tes conseils ont été précieux. Je te remercie de tout ce temps que tu m'as consacré.

**Madame le Docteur Haleh BAGHERI,**

Praticien Hospitalier

Pharmacologie

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Permettez-nous de vous exprimer notre reconnaissance pour avoir accepté de juger notre travail.

**A notre Directeur de Thèse,**

**Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT,**

Praticien en Médecine Générale

Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail de thèse et de le diriger. Merci de m'avoir guidée tout au long de ce travail et de m'avoir permis de m'intéresser à ce sujet d'actualité, très utile dans mon quotidien de jeune remplaçant.

Aux personnes à qui je dois également ce travail :

Monsieur le Docteur BOURREL, nous vous remercions vivement de nous avoir ouvert les portes de la CNAM et permis de réaliser notre recueil de données.

Aux différents médecins que j'ai rencontrés pendant mon internat et auprès de qui j'ai appris la médecine et bien plus :

Le service de neurologie du Dr Fanjaud à Castres, avec son équipe d'infirmières géniales

Le service des urgences de Purpan

Les Dr Rastrelli et Morland

Dr Valérie Priem-Noilhan, pour ton humanité, ton dynamisme, l'exemple que tu représentes pour toutes les mamans médecins

L'équipe du SSR de Montauban : Dr Michel Fedou, Dr Pascal Barbazanges, Dr Emilie Braley

Ainsi que l'équipe du long séjour de Montauban : Dr Kristel Sudres, Dr Aurélie Roustan, Dr Nicolas Lebrun, Dr Nadège Barreau

Dr Anne Freyens, Dr François Viatgé, Dr Amandine Peyre-Müller à Mondonville, où malgré les circonstances difficiles, votre équipe est restée soudée et sortira plus forte j'en suis sûre de cette épreuve.

Dr Leila Latrous, Dr Leng à Saint-Jory

A mon Doudou, sans lequel je ne serais pas ici aujourd'hui. Bien plus que mon mari, tu es tout je crois pour moi. Merci pour tout, pour Louise, pour sa petite sœur qui sera là dans 2 mois, pour ton engagement à mes côtés, pour tes encouragements, pour ta patience, pour ta présence... pour ton amour finalement !

A mes parents, pour l'exemple qu'ils sont pour moi, pour leur patience, leurs encouragements. Merci pour l'éducation que vous nous avez donnée et les valeurs que vous nous avez transmises.

A mes sœurs, Stéphanie, Valérie, Florence. Je suis fière d'être votre sœur, chacune a son caractère, ses qualités, ses défauts, mais au final, ça fait une belle famille !

A mes grands-parents : Papi, j'espère que tu es fier de ta petite-fille ; Mamie, je te ferai lire cette thèse cette été, en compagnie des petites ; Yoyo, j'espère qu'on a pu t'accompagner dignement jusqu'au bout de la maladie ; Loulou, que je n'ai pas connu...

Aux parisiennes (et parisiens !) : Shoutt, Sara, Sabine, et vos amoureux ; Maria, notre colombienne : j'ai hâte de vous revoir ; Marco, tu seras docteur avant moi, well done ! Anne-Laure et Constance, pour nos RDV annuels ; Adrien, viens quand tu veux à la maison...

Aux castrais/aux « gens de l'internat » : Aurélie, Aurélien, Camille, Chloé, Clélie, Elise, Hugo et Julia, Marie, Mumu et Mouza, Virginie, Yoann

Aux autres internes que j'ai connu, et qui ont marqué mon internat : Delphine, Jonathan et David, l'équipe de choc de Montauban ; Déborah ; Lorie ; Myriam ; Sophie

A tous ceux que j'ai rencontré en venant sur Toulouse : Sylvain, Dany, Nico et Charlotte, François et Meggie, Alexandre, Marie-Sophie et Antoine.

## **Sommaire**

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES GRAPHIQUES</b>	<b>12</b>
<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
I.1. LES STATINES	14
I.1.1. <i>Indications</i>	14
I.1.2. <i>Initiation du traitement</i>	15
I.1.3. <i>Amélioration du service médical rendu (ASMR)</i>	16
I.1.4. <i>Métabolisme</i>	17
I.1.5. <i>Interactions et effets indésirables</i>	18
I.1.6. <i>Poids Epidémiologique</i>	19
I.1.7. <i>Poids Economique</i>	19
I.2. LES GÉNÉRIQUES	20
I.2.1. <i>Définition</i>	20
I.2.2. <i>Bioéquivalence</i>	20
I.2.3. <i>Mise en place et développement des médicaments génériques</i>	21
I.2.4. <i>Date de mise en circulation des génériques</i>	21
I.3 OBJECTIF DE NOTRE ÉTUDE	22
<b>II. METHODE</b>	<b>23</b>
II.1 SCHÉMA D'ANALYSE ET POPULATION ÉTUDIÉE	23
II.2 RECUEIL DES DONNÉES	23
II.3 TRAITEMENT DES DONNÉES ET ANALYSES STATISTIQUES	23
<b>III RÉSULTATS</b>	<b>25</b>
III.1 EVOLUTION DE LA PRESCRIPTION DE STATINES EN FONCTION DE LA DDD/TRIMESTRE	25
III.2 COMPARAISON DES POURCENTAGES DE PRESCRIPTIONS DE STATINES (% EN DDD) ENTRE LE PREMIER ET LE DERNIER TRIMESTRE DE L'ÉTUDE	29
<b>IV DISCUSSION</b>	<b>33</b>
<b>V CONCLUSION</b>	<b>36</b>
<b>VI ANNEXES</b>	<b>37</b>
Annexe 1    Définition de l'Amélioration du Service Médical Rendu	37
Annexe 2    Test du Chi-2	38
<b>VII BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>42</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ASC	Aire Sous la Courbe
ASMR	Augmentation du Service Médical Rendu
ATCD	Antécédents
AVC	Accident vasculaire Cérébrale
CAP1	Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles
Cmax	Concentration plasmatique maximale
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CRAM	Caisse Régionale d'Assurance Maladie
CPK	Créatinine Sérique Kinase
CT	Commission de Transparence
DCI	Dénomination Commune Internationale
HC	Hypercholestérolémie
HDL-c	High Density Lipoprotein cholesterol
HMG-CoA réductase	3-Hydroxy-3-méthyl-glutharyl-Coenzyme A réductase
IDM	Infarctus Du Myocarde
LDL-c	Low Density Lipoprotein cholesterol
TFR	Tarif Forfaitaire de Responsabilité

## **LISTE DES GRAPHIQUES**

Graphique 1	Evolution de la prescription des statines (en DDD), tous prescripteurs confondus
Graphique 2	Evolution de la prescription de statines (en DDD), par les généralistes
Graphique 3	Evolution de la prescription de statines (en DDD), par les cardiologues
Graphique 4	Evolution de la prescription de statines (en DDD), par les endocrinologues
Graphique 5	Comparaison des pourcentages de la prescription de statines (% DDD) entre le premier et le dernier trimestre de l'étude
Graphique 6	Comparaison des pourcentages de la prescription de statines (% DDD) chez les généralistes, entre le premier et le dernier trimestre de l'étude
Graphique 7	Comparaison des pourcentages de la prescription de statines (% DDD) chez les cardiologues, entre le premier et le dernier trimestre de l'étude
Graphique 8	Comparaison des pourcentages de la prescription de statines (% DDD) chez les endocrinologues, entre le premier et le dernier trimestre de l'étude

## **I. INTRODUCTION**

La dyslipidémie est une pathologie fréquente, qui touche près de la moitié de la population en France<sup>1</sup>. Elle est définie par l'existence d'une anomalie lipidique au bilan biologique (LDL-c > 1.6g/L, et/ou HDL-c < 0.4g/L, et/ou triglycérides > 4g/L).

La dyslipidémie fait partie des facteurs de risque cardio-vasculaire, tout comme l'âge et le sexe du patient, les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire, la présence d'une hypertension artérielle (HTA), d'un diabète de type II, la sédentarité, l'existence d'un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3ans, d'une obésité ou d'un surpoids, et la consommation excessive d'alcool.

Sa prise en charge est donc essentielle dans la prévention des accidents cardiovasculaires (deuxième cause de mortalité en France après les tumeurs).

Son traitement repose sur les règles hygiéno-diététiques simples (régime alimentaire, activité physique) et en cas d'échec sur les médicaments hypocholestérolémiants, tels que les fibrates, l'ezetimibe, et surtout les statines.

Ces dernières sont parmi les médicaments les plus prescrits en France<sup>2</sup>.

Les statines actuellement commercialisées sont au nombre de cinq : l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine.

Deux d'entre elles, le Tahor (atorvastatine) et le Crestor (rosuvastatine), représentent respectivement les 2<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> médicaments vendus en France en termes de valeur, en 2009<sup>2,3</sup>. Elles n'ont, cette année-là, pas de générique sur le marché.

Or, la simvastatine et la pravastatine, toutes deux génériquées, sont les seules statines qui ont montré leur efficacité clinique en terme de morbi-mortalité, et elles sont donc recommandées en première intention dans la prévention primaire et secondaire du risque d'accident cardio-vasculaire<sup>1,4</sup>.

C'est dans ce contexte que le générique de l'atorvastatine a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.) en 2010.

## **I.1. Les statines**

### **I.1.1. Indications**

Les statines sont toutes recommandées, associées aux règles hygiéno-diététique, dans le traitement des hypercholestérolémies pures ou mixtes<sup>4</sup>.

Certaines d'entre elles sont aussi recommandées en prévention primaire ou secondaire du risque d'accident cardio-vasculaire.

La prévention primaire consiste à éviter la survenue d'une maladie cardio-vasculaire chez le patient présentant un ou plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire.

La prévention secondaire consiste à éviter la récurrence ou l'aggravation d'une maladie coronaire ou athéromateuse chez un patient atteint d'un angor stable ou instable, d'un infarctus du myocarde (IDM), d'un accident vasculaire cérébrale (AVC), ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) à partir du stade II.

#### **En prévention primaire :**

L'atorvastatine est recommandée chez le diabétique à haut risque cardio-vasculaire avec un facteur de risque cardio-vasculaire (étude CARDS<sup>5</sup>) et chez le patient hypertendu avec trois facteurs de risques cardio-vasculaires (étude ASCOTT<sup>6</sup>).

La simvastatine, chez le diabétique à haut risque cardio-vasculaire (études HPS<sup>7</sup>).

La pravastatine, chez les patients à haut risque cardio-vasculaire, hors diabète (étude Woscop<sup>8</sup>).

La rosuvastatine, chez les patients à haut risque cardio-vasculaire, hors diabète (étude Jupiter<sup>9</sup>).

#### **En prévention secondaire :**

La simvastatine, chez les coronariens, artéritiques, ou après un AVC (étude 4S<sup>10</sup>).

La pravastatine, chez les coronariens (étude CARE<sup>11</sup> et LIPID<sup>12</sup>).

La fluvastatine, après angioplastie coronarienne (étude LIPS<sup>13</sup>).

### I.1.2. Initiation du traitement

Le choix du médicament et de sa dose dépend des facteurs de risque cardiovasculaire du patient, de son taux initial de LDL-cholestérol, et de la réduction du LDL-cholestérol recherchée.

Les facteurs de risque cardiovasculaire<sup>1</sup> sont les suivants :

- l'âge et le sexe du patient (50 ans et plus chez l'homme, 60 ans et plus chez la femme)
- les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire (mort subite avant 55 ans chez le père ou un frère, avant 65 ans chez la mère ou une sœur ; AVC avant 45 ans chez un proche),
- une hypertension artérielle (HTA) traitée ou non,
- un diabète de type II traité ou non,
- la sédentarité,
- l'existence d'un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans,
- d'une obésité ou d'un surpoids,
- la consommation excessive d'alcool (plus de trois verres de vin par jour chez l'homme, plus de deux verres de vin par jour chez la femme).

On détermine ainsi des niveaux de risque cardiovasculaire :

- risque faible : pas de facteur de risque hormis la dyslipidémie
- risque intermédiaire : au moins un facteur de risque en plus de la dyslipidémie
- risque élevé : antécédent de maladie coronaire ou vasculaire avérée (angor stable ou instable, IDM, AVC, AOMI)

La statine à privilégier devrait donc être celle ayant la meilleure efficacité<sup>14</sup> (meilleur rapport coût/efficacité), et la meilleure efficacité clinique.

En médecine de ville, les médecins les plus concernés par la prescription de statines sont ceux confrontés aux facteurs de risque, et aux pathologies cardio-vasculaires : le généraliste, le cardiologue (pour l'IDM, l'angor, l'AOMI), et l'endocrinologue (pour le diabète, la prise en charge du surpoids/de l'obésité).

### I.1.3 Amélioration du service médical rendu (ASMR)

L'ASMR est une évaluation comparative, prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, par rapport à d'autres médicaments jugés comparables, et déjà commercialisés<sup>15</sup>.

Cette ASMR est faite par la Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) suite à la délivrance de l'A.M.M. d'un médicament.

Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable.

L'ASMR est cotée de I à V ; le niveau I correspond à une amélioration du service médical importante avec progrès thérapeutiques majeurs, le niveau V correspond à une absence d'amélioration, que ce soit au niveau de l'efficacité clinique ou de la réduction des effets indésirables.

Voici les ASMR des différentes statines commercialisées en France<sup>4</sup> :

- Dans la réduction de l'hypercholestérolémie
  - . Pour la simvastatine : ASMR I
  - . Pour l'atorvastatine : ASMR IV pour le 40 mg si hypercholestérolémie sévère, sinon ASMR V
  - . Pour la pravastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine : ASMR V
  
- En prévention primaire
  - . Pour la simvastatine : ASMR I chez le diabétique + 1FDRCV
  - . Pour la pravastatine : ASMR I si hypercholestérolémie modérée à sévère avec 1 FRDCV
  - . Pour l'atorvastatine : partage de l'ASMR I, avec la simvastatine, chez le diabétique ayant un autre FDR CV/ ASMR II en cas d'HTA+3 autres FDR CV (hors diabète)
  - . Pour la fluvastatine et la rosuvastatine : ASMR V
  
- En prévention secondaire
  - . Pour la simvastatine : ASMR I chez le patient coronarien ou avec AOMI ou AVC, ou en post-opératoire d'une angioplastie coronarienne
  - . Pour la pravastatine : ASMR I chez le patient coronarien, ou en post opératoire d'une angioplastie coronarienne/ ASMR II en post-opératoire d'une transplantation cardiaque
  - . Pour la fluvastatine, l'atorvastatine et la rosuvastatine : ASMR V

Au final, la simvastatine et la pravastatine sont les deux statines à apporter une amélioration du service médical rendu importante, avec progrès thérapeutique majeur, par rapport aux autres statines.

#### I.1.4. Métabolisme

Les statines sont des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, enzyme clé dans la régulation de la synthèse du cholestérol endo-cellulaire.

Le métabolisme des médicaments dépend de nombreuses enzymes, exprimées principalement dans le foie.

Le CYP 450 est un système complexe d'iso enzymes, présentes au niveau du foie, et au niveau intestinal dans une moindre mesure.

Quatre iso enzymes du CYP 450 sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments : il s'agit de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4.

Ces enzymes permettent l'élimination de nombreux médicaments, mais elles peuvent être aussi inhibées par certaines substances, dont des médicaments.

En ce qui concerne les statines, elles sont métabolisées<sup>16</sup> :

- par le CYP450 3A4 pour l'atorvastatine et la simvastatine
- par le CYP450 2C9 pour la fluvastatine et la rosuvastatine
- la pravastatine n'est pas métabolisée au niveau hépatique ; elle est éliminée essentiellement par les sécrétions biliaires via des protéines de transport (autres que la glycoprotéine P)

### I.1.5. Interactions et effets indésirables

#### Les interactions

La plupart des substances qui inhibent les enzymes du métabolisme sont des médicaments.

Les conséquences d'une inhibition du métabolisme d'un médicament sont un ralentissement de son élimination, et donc une élévation des concentrations plasmatiques du médicament, avec risques de surdosage et d'effets indésirables.

Les inhibiteurs de cytochrome les plus fréquemment rencontrés sont<sup>16</sup> :

- médicaments cardio-vasculaires : vérapamil, diltiazem, amiodarone
- antibiotiques : érythromycine, clarythromycine
- antirétroviraux : ritonavir
- antifongique : kétoconazole, itraconazole
- aliments : jus de pamplemousse

#### Les effets indésirables

Parmi les effets indésirables les plus souvent rencontrés, on retrouve :

Les atteintes musculaires<sup>17,18</sup> sont essentiellement des myalgies, crampes, fatigue musculaire, associées ou non à une élévation de l'activité de l'enzyme Créatinine Sérique Kinase (CPK), ou une élévation isolée, et souvent transitoire, de la CPK, sans signe clinique.

Ces atteintes musculaires surviennent principalement chez des patients présentant les facteurs de risque suivants : posologie élevée du traitement par statine, insuffisance rénale ou hépatique préexistante, pathologie musculaire préexistante, antécédents de manifestations musculaires sous statine ou fibrate, hypothyroïdie non équilibrée, abus d'alcool, patient âgé de plus de 70 ans.

De plus, des interactions médicamenteuses avec certaines familles de médicaments (cf médicaments ci-dessus), ainsi qu'avec l'alcool, peuvent entraîner elles aussi des atteintes musculaires. Toute symptomatologie musculaire doit entraîner un dosage de la CPK.

Le traitement doit être arrêté en cas d'élévation de la CPK supérieure ou égale à 5 fois la normale, ou en cas de symptomatologie musculaire importante, même avec un taux de CPK<5N.

Un autre effet indésirable est la rhabdomyolyse. Elle apparaît en quelques jours, généralement en début de traitement, et se traduit par des myalgies importantes, associées à une élévation

importante des CPK (> 30N) et à une insuffisance rénale aiguë. Le pronostic est lié à la sévérité de cette insuffisance rénale.

#### I.1.6. Poids Epidémiologique

La dyslipidémie concerne 48% de la population adulte française de 35 à 64 ans<sup>1</sup>. La prévalence de l'hypercholestérolémie est de 36.9%, dont 27.5% d'hypercholestérolémie pure, 3.1% d'hypercholestérolémie mixte, 4,1% d'hypercholestérolémie associée à une faible cholestérolémie des HDL et 1,8% de la population présente les trois anomalies lipidiques. L'hypertriglycéridémie pure concerne 2,4% de la population des 35-64 ans.

Seul 12.5% des patients dyslipidémiques sont traités ; parmi eux, 71.8% des patients sont traités par statines, et 16.8% sont traités par fibrates.

#### I.1.7. Poids Economique

En 2008, en France, le chiffre d'affaire annuel des hypolipémiants, toutes classes confondues, représente 1.6milliards d'euros.<sup>2,3</sup>

Les statines, toutes molécules confondues, représentent 85% de ce marché, soit environ 1.4milliards d'euros.

Concernant les dépenses de l'Assurance maladie, en 2008, les statines représentent 76% du montant des hypolipémiants remboursés, soit 76 millions d'euros. Il s'agit de l'un des principaux postes de dépenses de l'assurance Maladie depuis le début des années 2000.

En 2009, le Tahor<sup>R</sup> et le Crestor<sup>R</sup> sont respectivement à la 2<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> place des médicaments les plus vendus en France en termes de valeur soit 816 millions d'euros.

Devant l'importance des statines tant sur le plan épidémiologique que sur le plan financier, il apparait nécessaire d'optimiser au maximum leur cout, afin de faire des économies au niveau des remboursements de santé et de l'Assurance Maladie. C'est dans ce contexte que les génériques trouvent leur place.

## **I.2. Les génériques**

### **I.2.1. Définition**

Le code de la santé publique<sup>19</sup> définit comme spécialité générique toute spécialité ayant la même composition quantitative et qualitative en principe actif qu'une spécialité de référence. Cette composition est fixée dans le dossier d'A.M.M. de la spécialité de référence.

### **I.2.2. Bioéquivalence**

Les trois critères retenus par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour définir un médicament générique sont<sup>20</sup> :

- Une même composition en substance active
- Une même forme pharmaceutique
- La bioéquivalence avec la spécialité de référence

Les deux premiers critères relèvent de la définition légale de la spécialité générique.

La bioéquivalence est définie par des études de bioéquivalence dites appropriées visant à démontrer que le médicament générique proposé répond bien à des paramètres stricts.

L'agence Européenne du médicament a défini la bioéquivalence<sup>21</sup> en fonction de deux paramètres : L'Aire Sous la Courbe (AUC) et la Concentration plasmatique maximale atteinte (Cmax).

L'AUC correspond à l'intégrale de la mesure de la concentration plasmatique du médicament en fonction du temps et de sa Cmax. Ces deux paramètres sont évalués après une prise unique chez les sujets témoins.

La bioéquivalence est définie par le rapport des AUC et Cmax entre le médicament à l'étude et le médicament princeps. L'intervalle de confiance à 90% des ratios doit être compris entre 80 et 125%. La marge de tolérance peut être réduite à 90-115% pour les médicaments considérés à marge thérapeutique étroite, comme la lévothyroxine.

### I.2.3. Mise en place et développement des médicaments génériques

Prescrire un médicament générique n'est pas synonyme de prescrire un médicament par sa Dénomination Commune Internationale (DCI). Depuis la loi de financement de la Sécurité Sociale de 1999<sup>22</sup> les pharmaciens ont obligation de procéder à la substitution par un médicament générique lorsque cela est possible, excepté si l'opposition du prescripteur est signifiée clairement sur l'ordonnance, ou si le médicament générique est plus onéreux que son princeps. Toute prescription, qu'elle soit libellée en DCI ou en nom commercial, est de fait une prescription d'un médicament générique si elle est réalisée dans le répertoire.

### I.2.4. Date de mise en circulation des génériques

La simvastatine est la première statine à avoir été génériquée (2004)<sup>23</sup>, suivi de la pravastatine en 2005, puis la fluvastatine en 2008.

Le générique de l'atorvastatine a eu son AMM en décembre 2010 et sa mise en circulation sur le marché français s'est faite en mai 2012.

La rosuvastatine n'a pas de générique à ce jour, car son brevet est encore valide (date de dépôt de brevet en 2003 pour une durée de 20 ans)

### **I.3 Objectif de notre étude**

En 2009, l'atorvastatine et la rosuvastatine sont les statines les plus prescrites, en termes d'unité de boîtes vendues, malgré les recommandations (HAS, niveau d'ASMR) qui préconisent la simvastatine ou la pravastatine en première intention (sur les critères d'efficacité clinique).

En 2009, l'atorvastatine et la rosuvastatine étaient les deux seules statines non génériques.

Nous avons émis l'hypothèse que l'arrivée du générique de l'atorvastatine allait entraîner un report des prescriptions de l'atorvastatine vers la rosuvastatine, seule statine non générique à ce jour.

Notre objectif principal était de savoir si l'obtention de l'A.M.M. du générique de l'atorvastatine, en décembre 2010, avait entraîné un report anticipatoire des prescriptions de l'atorvastatine vers d'autres statines, et ce avant l'arrivée effective du générique dans les officines, en mai 2012.

Notre objectif secondaire était de savoir s'il y avait une différence dans l'évolution des prescriptions, selon la spécialité du prescripteur.

## **II. METHODE**

### **II.1 Schéma d'analyse et population étudiée**

Nous avons réalisé une étude descriptive transversale longitudinale, concernant toutes les délivrances de statines (princeps et génériques), par les prescripteurs les plus courants de statines (généralistes, cardiologues et endocrinologues), chez les patients de 18 ans et plus, entre janvier 2009 et juin 2012, dans la région Midi-Pyrénées. Cette étude a été réalisée à partir des données de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie (C.R.A.M.) tous régimes confondus.

### **II.2 Recueil des données**

Nous avons réalisé l'extraction des données au moyen de requêtes informatiques interrogeant la base de remboursement de la C.R.A.M.

Nous avons utilisé le Code Identifiant de Présentation (C.I.P.) de chaque composé actif de statines, afin d'obtenir un nombre de boîtes délivrées du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 30 juin 2012. Le C.I.P. est un code à 7 chiffres, identifiant chaque présentation (dosage, forme galénique, unités par boîte...) d'une spécialité pharmaceutique.

Nous avons exclu les associations (Pravadual<sup>R</sup>, Caduet<sup>R</sup>), ainsi que la cérivastatine (encore un peu prescrite en 2009, malgré la suspension d'autorisation datant de 2001 pour excès d'effets indésirables).

### **II.3 Traitement des données et analyses statistiques**

Pour chaque principe actif, nous avons pris la dose moyenne standard, ou Defined Daily Dose<sup>24</sup> (D.D.D.), correspondante. Cette D.D.D. (définition de l'OMS) correspond à une estimation de la quantité de principe actif que reçoit un adulte, d'un poids corporel d'environ 70kg, par jour.

Pour chaque trimestre, de janvier 2009 à juin 2012, et pour chaque principe actif, nous avons obtenu un nombre de boîtes délivrées.

Nous avons calculé, pour chaque principe actif, le nombre de D.D.D. délivrées par trimestre (nombre de D.D.D. par boîtes, multiplié par le nombre de boîtes par trimestre).

Nous avons additionné le nombre de D.D.D. par trimestre de tous les codes C.I.P. d'un même principe actif (princeps et générique, princeps, générique).

Afin de comparer les volumes de prescription de chaque principe actif, nous avons calculé le nombre de D.D.D. pour 1000 habitants (le nombre d'habitants étant de 2 865 000 en 2009 et 2 930 000 en 2012 selon l'INSEE<sup>25</sup>, en supposant que l'évolution était linéaire sur la période étudiée).

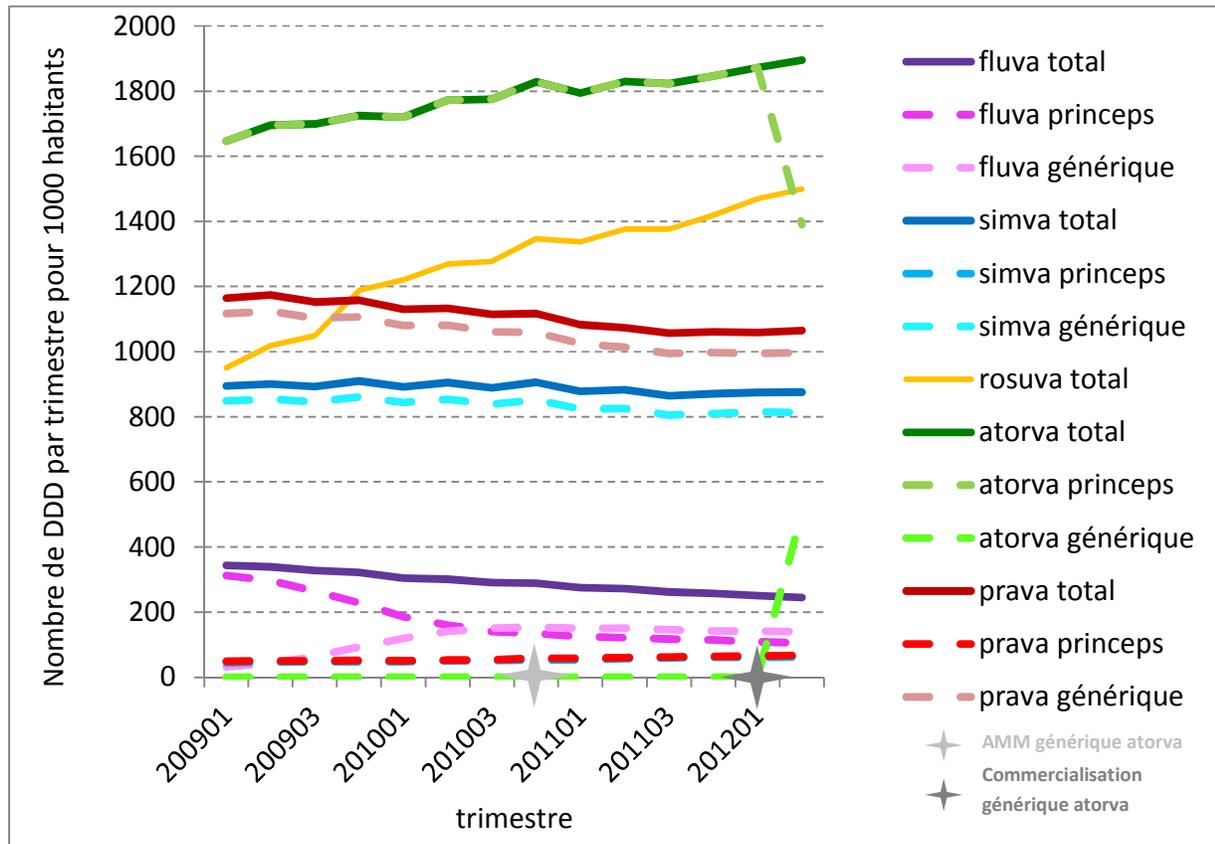
Nous avons comparé l'évolution du nombre de D.D.D. par trimestre pour 1000 habitants des différentes statines.

Le test du Chi-2 a été utilisé pour mettre en évidence une différence significative entre les taux de prescription (pourcentage de nombre de D.D.D. par trimestre) de chaque statine par rapport aux autres, entre le premier et le dernier trimestre de l'étude. En effet, c'est en 2010 que le générique de l'atorvastatine a obtenu son A.M.M. On regarde ainsi si les prescriptions de statines, et l'obtention de l'A.M.M. du générique de l'atorvastatine, sont des événements indépendants ou non.

### III Résultats

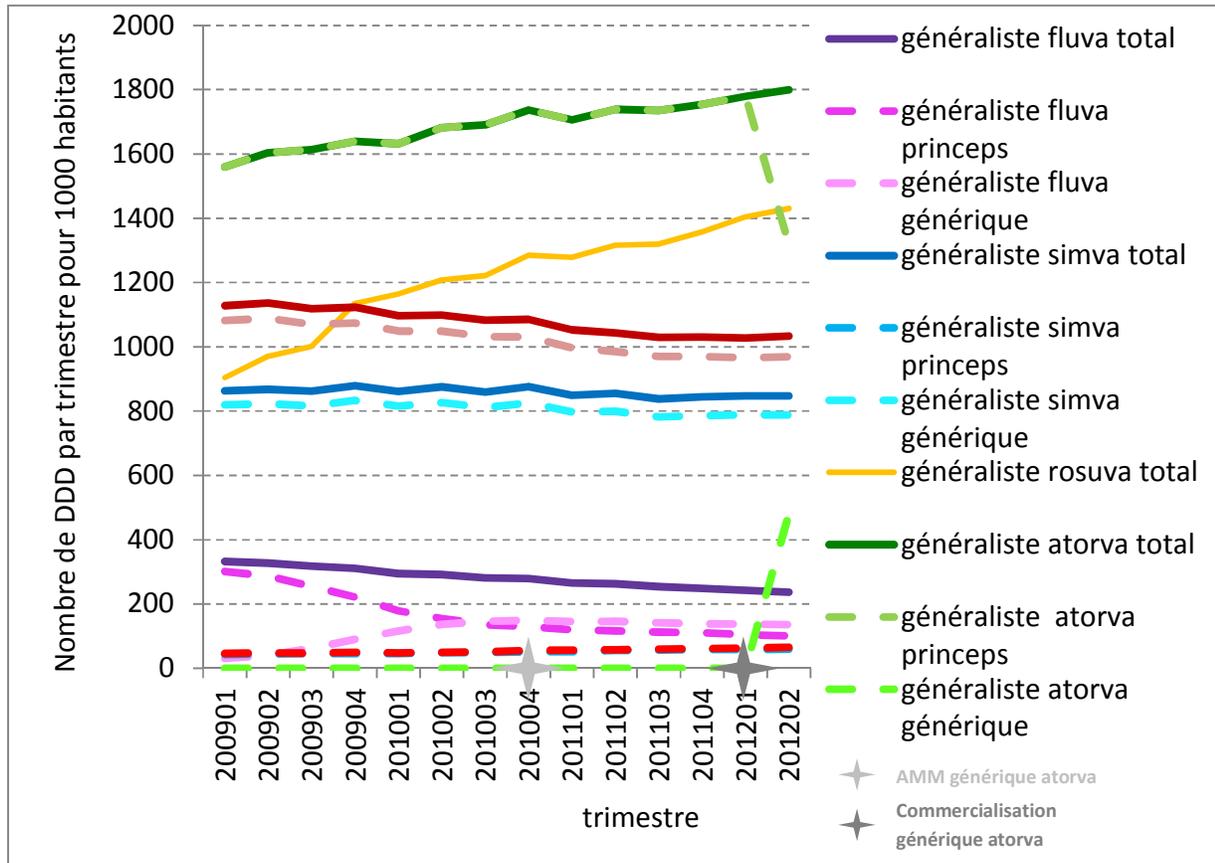
#### III.1 Evolution de la prescription de statines en fonction de la DDD/trimestre

Tous prescripteurs confondus, l'atorvastatine reste en tête des prescriptions de statines, suivie de la rosuvastatine.



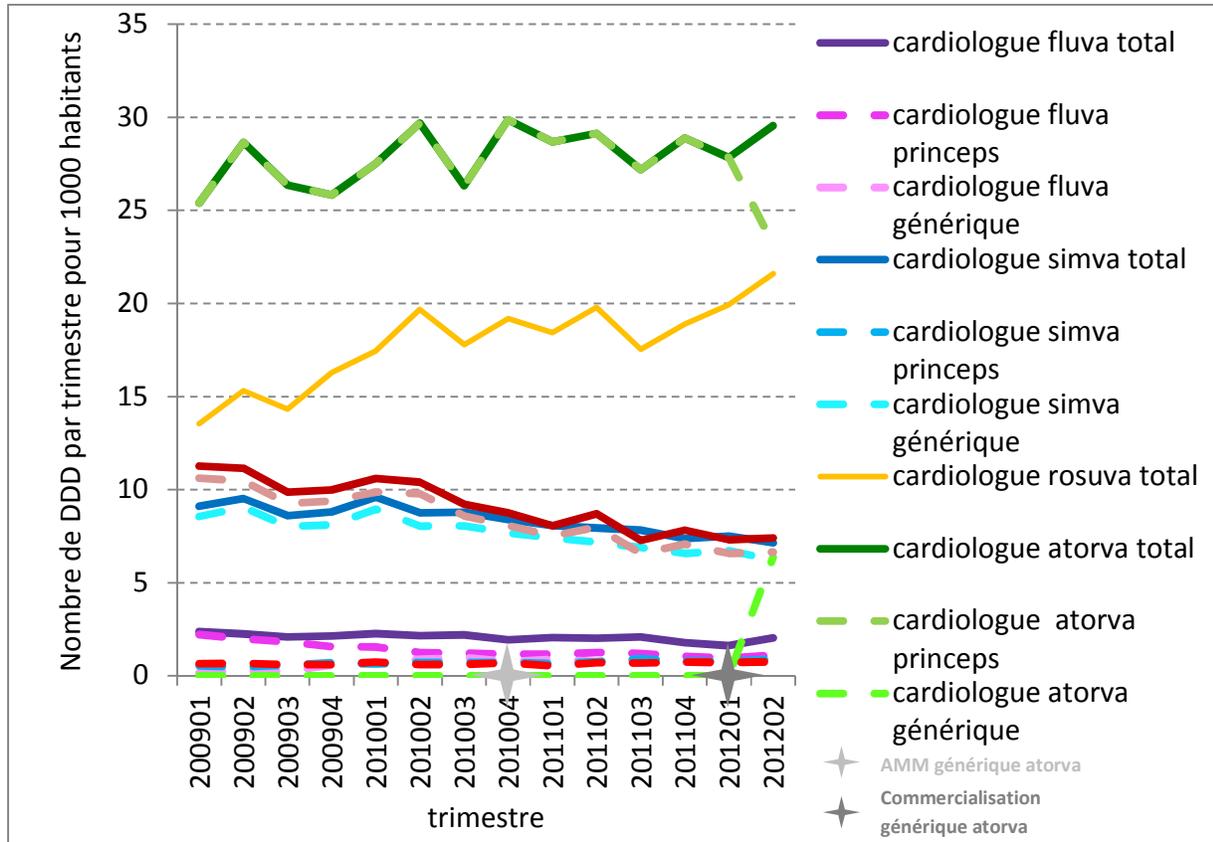
Graphique 1 : Evolution de la prescription de statine (en DDD), tous prescripteurs confondus

Chez les généralistes, l'atorvastatine est la première statine prescrite, suivie de la rosuvastatine.



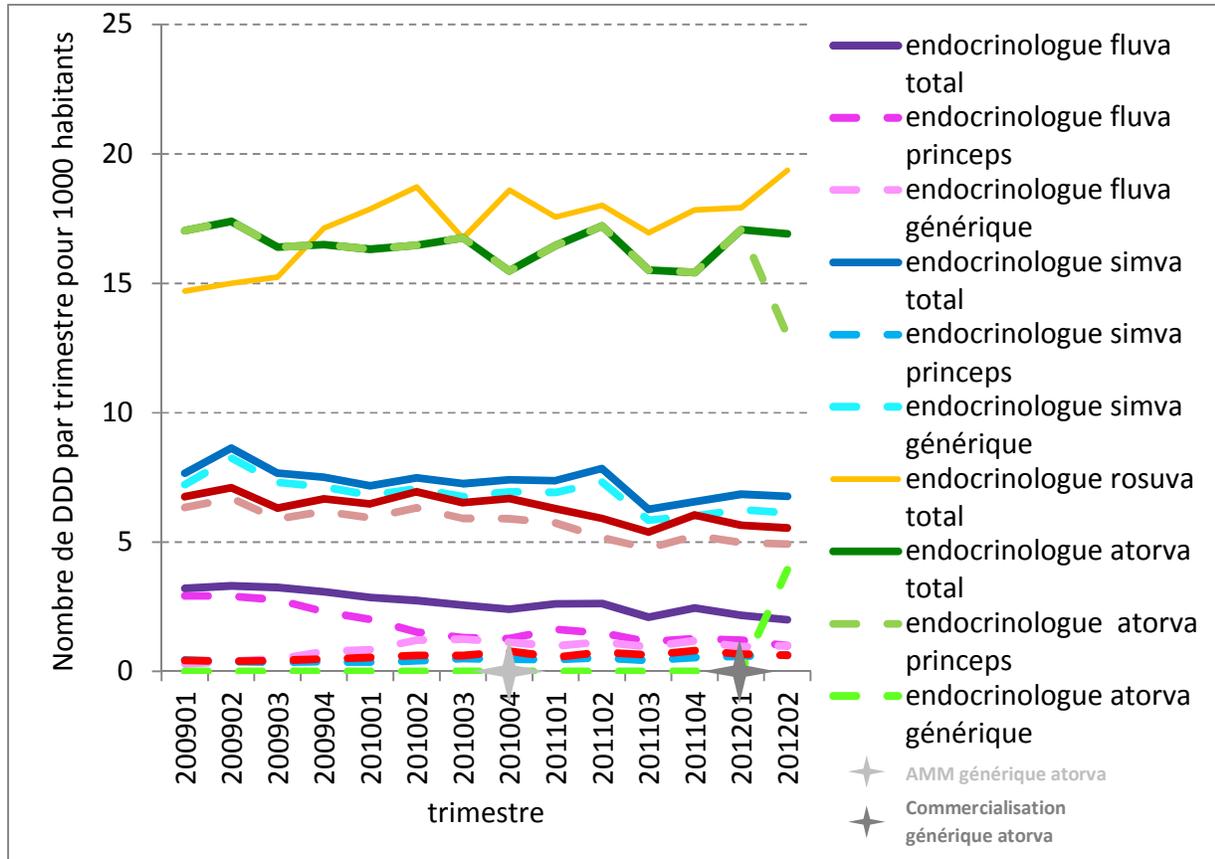
Graphique 2 : Evolution de la prescription de statine (en DDD), par les généralistes

Chez les cardiologues, l'atorvastatine est la première statine prescrite, suivie de la rosuvastatine.



Graphique 3 : Evolution de la prescription de statine (en DDD), par les cardiologues

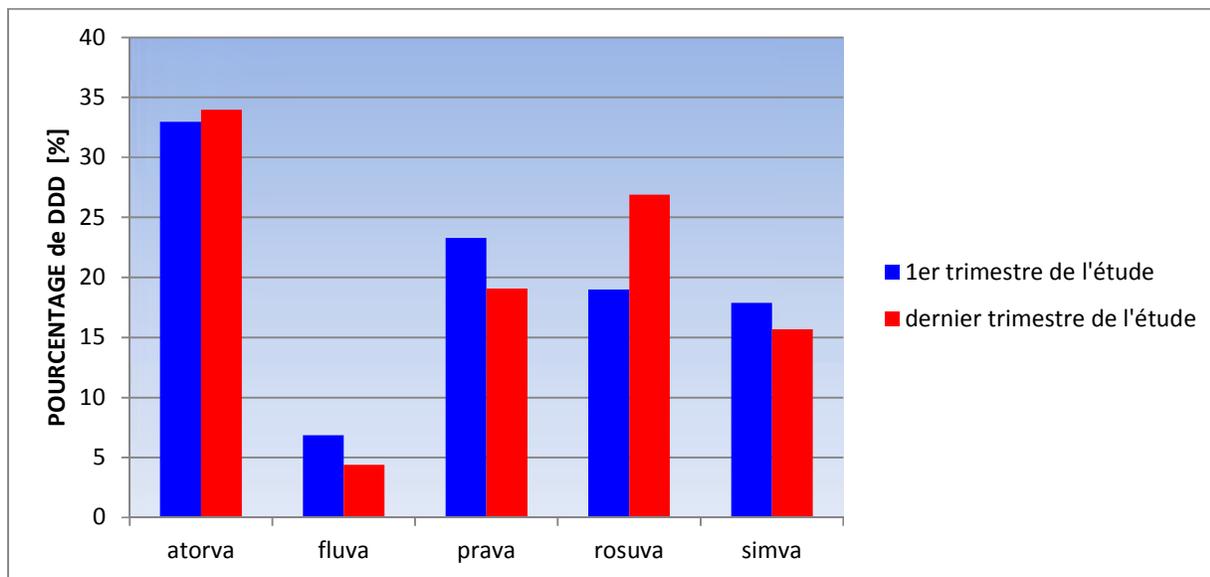
Chez les endocrinologues, la rosuvastatine est dès le quatrième trimestre 2009 en tête des prescriptions, l'atorvastatine passe en deuxième position.



Graphique 4 : Evolution de la prescription de statines (en DDD), par les endocrinologues

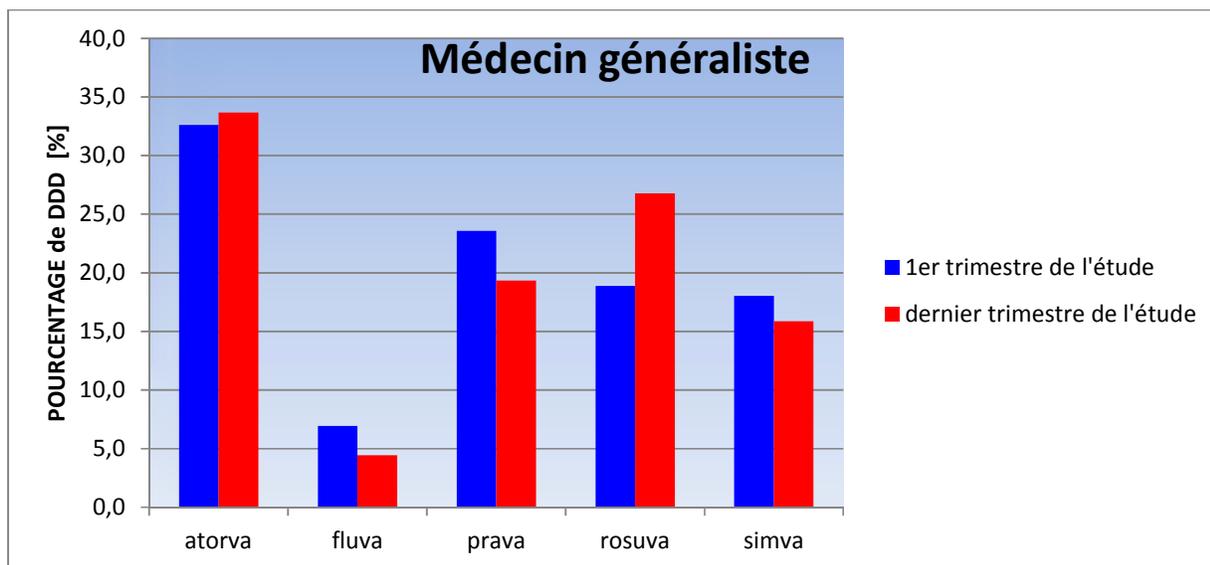
### III.2 Comparaison des pourcentages de prescriptions de statines (% en DDD) entre le premier et le dernier trimestre de l'étude

L'atorvastatine reste la statine la plus prescrite. La rosuvastatine est en progression.



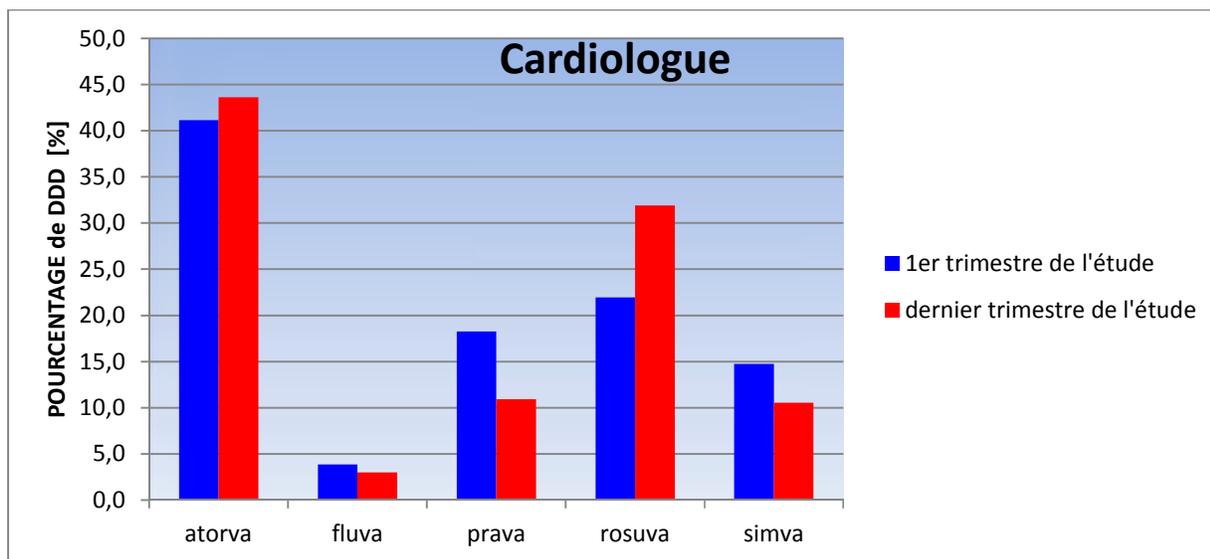
*Graphique 5 : Comparaison du pourcentage de la prescription de statines (% DDD), entre le premier et le dernier trimestre de l'étude, tous prescripteurs confondus*

Le test du Chi-2 met en évidence une différence significative ( $p < 0.001$ ) entre les pourcentages de prescription de chaque statine au premier et dernier trimestre de l'étude. Il y a un impact de l'obtention de l'AMM de l'atorvastatine sur la prescription des statines, tous prescripteurs confondus.



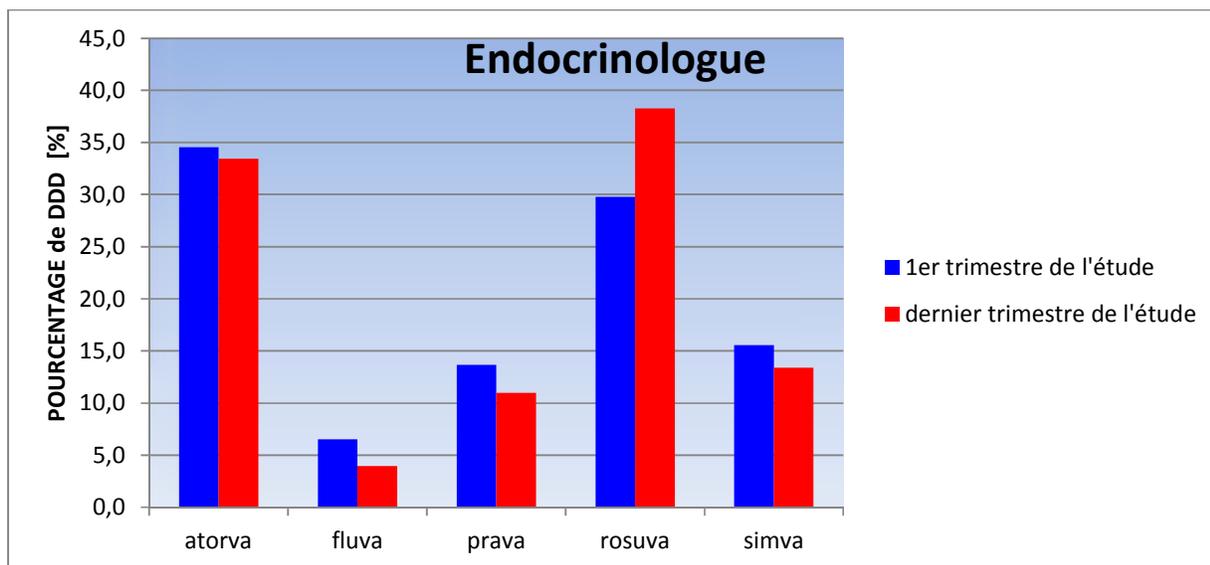
Graph 6 : Comparaison du pourcentage de la prescription de statines (%DDD), entre le premier et le dernier trimestre de l'étude

Le test du Chi-2 met en évidence une différence significative ( $p < 0.001$ ) entre les pourcentages de prescription de chaque statine au premier et dernier trimestre de l'étude. Il y a un impact de l'obtention de l'AMM de l'atorvastatine sur la prescription des statines, chez les médecins généralistes.



Grappe 7 : Comparaison du pourcentage de la prescription de statines (%DDD), entre le premier et le dernier trimestre de l'étude

Le test du Chi-2 met en évidence une différence significative ( $p < 0.001$ ) entre les pourcentages de prescription de chaque statine au premier et dernier trimestre de l'étude. Il y a un impact de l'obtention de l'AMM de l'atorvastatine sur la prescription des statines, chez les cardiologues.



*Graph 8 : Comparaison du pourcentage de la prescription de statines (%DDD) entre le premier et le dernier trimestre de l'étude*

Le test du Chi-2 met en évidence une différence significative ( $p < 0.001$ ) entre les pourcentages de prescription de chaque statine au premier et dernier trimestre de l'étude. Il y a un impact de l'obtention de l'AMM de l'atorvastatine sur la prescription des statines, chez les endocrinologues.

## **IV Discussion**

Notre étude montre que, tous prescripteurs confondus, il n'y a pas eu de report anticipatoire des prescriptions d'atorvastatine vers d'autres statines, entre la date d'obtention de l'AMM du générique de l'atorvastatine et sa commercialisation dans les officines. Notre étude montre aussi que les prescriptions de rosuvastatine sont en augmentation, au détriment des prescriptions de simvastatine, pravastatine, et fluvastatine.

Pour obtenir une conclusion tangible sur la prescription des génériques, il faut se baser sur un échantillon représentatif de la population de patient.

La première force de notre étude repose justement sur sa puissance, basée sur un échantillon largement significatif de patients (50 562 prescriptions), représentatifs en termes de tranches d'âge (supérieure à 18ans) et de sexe. Une autre force de l'étude est la période importante de recueil des données (3 ans, durée largement supérieure aux fréquences des renouvellements d'ordonnance ayant lieu tous les 3 à 6 mois). L'étude prend donc en compte le suivi des patients. Les résultats ont été calculés en nombre de DDD par trimestre pour 1 000 habitants. L'étude est donc indépendante des posologies et des mouvements de population (décès, déménagements...) en Midi-Pyrénées.

En ce qui concerne les limites de cette étude, nous n'avons étudié que les données issues de la CRAM de Midi-Pyrénées. Cette région n'est pas représentative de l'ensemble de la France, du fait de variations inter-régionales majeures. De plus, d'autres régions présentent des populations différentes. Nous ne pouvons pas extrapoler nos résultats à l'ensemble de la population française. Une autre limite de l'étude est que la méthode utilisée ne nous permet pas de dire si l'augmentation des prescriptions de rosuvastatine est liée à un report des prescriptions de la simvastatine, pravastatine et fluvastatine chez des patients déjà traités, ou si les traitements instaurés chez de nouveaux patients sont d'emblée orientés vers la rosuvastatine.

Notre étude met en évidence que, tous prescripteurs confondus, l'atorvastatine et la rosuvastatine étaient respectivement les premières et deuxièmes statines les plus prescrites en Midi-Pyrénées de 2009 à 2012, avec une importante progression des prescriptions de rosuvastatine, au détriment de la simvastatine, de la pravastatine et de la fluvastatine. Les prescriptions d'atorvastatine étaient en très légère augmentation.

Ce constat était le même chez les médecins généralistes et les cardiologues. Chez les endocrinologues, la rosuvastatine était la première statine prescrite dès le quatrième trimestre 2009.

Les recommandations ne sont pas respectées. On peut se poser la question suivante : les recommandations ne sont-elles pas suivies pour éviter la prescription de générique ?

En effet, les freins à la prescription de génériques sont nombreux, et ce, malgré de nombreuses mesures incitatives (moins d'une boîte délivrée en 2011 sur quatre<sup>26</sup> était un médicament générique).

Le premier frein concerne un certain nombre d'éléments relevant du circuit administratif du médicament (de l'A.M.M. à la commercialisation) : il n'y a pas de transparence sur la durée de validité des brevets<sup>27,28</sup> (il n'existe pas de répertoire des brevets qui donnerait une visibilité précise sur les dates d'expiration des brevets). Les laboratoires princeps ont la possibilité, et non l'obligation, de déclarer au Comité Economique des Produits de Santé (C.E.P.S.) les dates d'échéance de leurs brevets. Les génériqueurs doivent faire face à de nombreuses et longues démarches administratives pour commercialiser leur générique.

De plus, les laboratoires pharmaceutiques qui exploitent les médicaments princeps mettent en œuvre des stratégies pour lutter contre le développement des génériques de leur princeps: dépôt de brevet et extension de la durée de protection de leurs produits, lancement de médicament de deuxième génération juste avant l'expiration du brevet du produit de première génération, arrivée d'associations fixes de deux médicaments pour contrer l'arrivée à échéance d'un brevet, diversification de la gamme d'un produit<sup>27,28</sup>(nouvelles formule galéniques, nouveaux dosages, nouveaux mode d'administration...). On constate que ces stratégies fonctionnent, quelle que soit la spécialité du prescripteur.

Il faut prendre en compte aussi la triade médecin/ pharmacien/patient.

Les médecins, lorsqu'ils sont réceptifs aux stratégies des laboratoires princeps, prescrivent très souvent en dehors du répertoire des génériques, empêchant ainsi le droit de substitution des pharmaciens de s'exercer. Les laboratoires pharmaceutiques centrent leurs visites médicales sur les médicaments encore protégés par un brevet. La fonction des visiteurs médicaux<sup>29</sup> est de promouvoir les produits qu'ils représentent et non d'améliorer la qualité des prescriptions médicales. L'information qu'ils transmettent est donc biaisée. De plus, certains médecins alertent sur l'efficacité des génériques : cela a notamment été le cas avec les antiépileptiques (ce qui a conduit l'A.N.S.M. à mener en 2007 une évaluation spécifique sur cette classe de médicament) ou les hormones thyroïdiennes (mise sous surveillance des génériques du Lévothyrox<sup>R</sup> en 2011), avec un fort relais par les médias. On constate aussi une montée de la mention « non substituable » sur les prescriptions, soit par demande du patient, soit par conviction du médecin. Ainsi, lorsqu'il est possible de recourir aux génériques, ce sont les princeps qui sont délivrés par les pharmaciens.

Ces derniers sont parmi les acteurs qui ont le plus contribué au développement du marché des génériques, avec la mise en place du Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR)<sup>30</sup>. Cette mesure a été créée par le Ministère de la Santé, pour promouvoir la vente des médicaments génériques. Il s'agit d'un tarif de référence pour le remboursement de certains médicaments génériques et est calculé à partir des médicaments génériques les moins chers. Si le patient accepte le générique, il sera remboursé comme d'habitude ; si le patient refuse le médicament générique et préfère un médicament princeps, il devra payer à ses frais la différence de prix entre les deux médicaments. Le T.F.R. constitue ainsi un facteur de croissance du marché des génériques lorsqu'elle reste au stade de la menace. En revanche, dès qu'elle est appliquée, elle est susceptible de devenir un frein : les patients préférant quand même prendre le médicament princeps, les pharmaciens perdent leur marge incitative à la délivrance de génériques.

Le dernier frein à la prescription de génériques est le principal intéressé : c'est le patient lui-même. Pourtant, l'adhésion des patients<sup>31</sup> est nécessaire au développement du marché des génériques. Très souvent, les patients sont méfiants<sup>32,33</sup> vis-à-vis des médicaments génériques. Ils ont la notion de la présence d'excipients à effet notoire : les médicaments génériques sont strictement identiques aux médicaments princeps dans leur composition en principe actif, leur forme pharmaceutique et leur dosage. Néanmoins, les excipients utilisés peuvent être différents, ce qui peut modifier la tolérance du générique par le patient, par rapport au médicament princeps qu'il a l'habitude d'utiliser. Certains patients disent aussi avoir peur du changement : les médicaments génériques peuvent avoir une forme, un goût sensiblement différents du princeps. Parfois, le changement de packaging<sup>34</sup>, notamment les personnes âgées, peut les inquiéter.

Notre travail ouvre certaines perspectives :

En mettant en évidence un report des prescriptions de la simvastatine, la pravastatine, et la fluvastatine vers la rosuvastatine principalement, on peut se demander si la rosuvastatine ne va pas devenir la statine la plus prescrite, étant la dernière non générique. Il serait intéressant de poursuivre cette étude sur la période couvrant ces deux dernières années (depuis 2012, date de commercialisation effective du générique de l'atorvastatine).

Notre étude permet de poser les bases et ouvre des perspectives à d'autres travaux.

## **V Conclusion**

Notre étude met en évidence un report des prescriptions de la simvastatine, la pravastatine et la fluvastatine vers la rosuvastatine.

Il n'y a pas de report des prescriptions de l'atorvastatine vers la rosuvastatine.

Elle souligne l'écart entre les recommandations de la HAS, en faveur de la prescription de la simvastatine ou pravastatine en 1<sup>ère</sup> intention, et la pratique courante des praticiens de ville, qui jusqu'en 2012, prescrivent majoritairement les deux seules statines non génériques.

Il serait intéressant de voir la suite de l'évolution (première place de la rosuvastatine suite à la mise en circulation de l'atorvastatine générique?)

## **VI ANNEXES**

### **Annexe 1 Définition de l'Amélioration du Service Médical Rendu**

L'ASMR est une évaluation comparative, prenant en compte l'efficacité et la tolérance du médicament, par rapport à d'autres médicaments jugés comparables, et déjà disponibles.

Elle est cotée selon 5 niveaux :

- ASMR 1 : Progrès thérapeutiques majeurs
- ASMR 2 : Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutiques et/ou de réduction des effets indésirables
- ASMR 3 : Amélioration modeste en termes d'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables
- ASMR 4 : Amélioration mineure en termes d'efficacité et/ou d'utilité
  - sur le plan clinique : acceptabilité, commodité d'emploi, observance
  - complément de gamme justifié
  - avantage potentiel lié aux propriétés pharmacocinétiques ou au moindre risque d'interactions médicamenteuses
- ASMR 5 : Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription

## Annexe 2

## Test du Chi-2

DDD TOUTES SPECIALITES				
observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL	%
ATORVASTATINE	4717440	5553720	10271160	33
AUTRES STATINES	9604671	10793255	20397927	67
TOTAL	14322111	16346975	30669087	

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
ATORVASTATINE	4796514	5474646	10271160
AUTRES STATINES	9525598	10872329	20397927
TOTAL	14322111	16346975	30669087

TEST KHI2 3677  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST relation validée

DDD MEDECIN GENERALISTE				
observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL	%
ATORVASTATINE	4468118	5271840	9739958	33
AUTRES STATINES	9244337	10397403	19641740	67
TOTAL	13712455	15669243	29381698	

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
ATORVASTATINE	4545644	5194314	9739958
AUTRES STATINES	9166811	10474929	19641740
TOTAL	13712455	15669243	29381698

TEST KHI2 3709  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST relation validée

DDD CARDIOLOGUE				
observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL	%
ATORVASTATINE	72725	86556	159281	42
AUTRES STATINES	104042	111846	215888	58
TOTAL	176767	198402	375169	

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
ATORVASTATINE	75048	84233	159281
AUTRES STATINES	101719	114169	215888
TOTAL	176767	198402	375169

TEST KHI2 236  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST relation validée

DDD ENDOCRINOLOGUE				
observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL	%
ATORVASTATINE	48817	49556	98373	34
AUTRES STATINES	92631	98718	191349	66
TOTAL	141448	148274	289722	

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
ATORVASTATINE	48028	50345	98373
AUTRES STATINES	93420	97929	191349
TOTAL	141448	148274	289722

TEST KHI2 38  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST relation validée

ATORVASTATINE

DDD  
TOUTES SPECIALITES

observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL	%
PRAVASTATINE	3337727	3119067	6456794	21
AUTRES STATINES	10983925	13227335	24211260	79
TOTAL	14321651	16346402	30668054	

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
PRAVASTATINE	3015253	3441541	6456794
AUTRES STATINES	11306398	12904862	24211260
TOTAL	14321651	16346402	30668054

TEST KHI2 81959  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST relation validée

DDD  
MEDECIN GENERALISTE

observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL	%
PRAVASTATINE	3230075	3027893	6257967	21
AUTRES STATINES	10482381	12641350	23123731	79
TOTAL	13712455	15669243	29381698	

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
PRAVASTATINE	2920597	3337370	6257967
AUTRES STATINES	10791858	12331873	23123731
TOTAL	13712455	15669243	29381698

TEST KHI2 78133  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST relation validée

DDD  
CARDIOLOGUE

observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL	%
PRAVASTATINE	32295	21703	53997	14
AUTRES STATINES	144472	176699	321171	86
TOTAL	176767	198402	375169	

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
PRAVASTATINE	25442	28556	53997
AUTRES STATINES	151325	169846	321171
TOTAL	176767	198402	375169

TEST KHI2 4077  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST relation validée

DDD  
ENDOCRINOLOGUE

observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL	%
PRAVASTATINE	19348	16261	35609	12
AUTRES STATINES	122100	132013	254112	88
TOTAL	141448	148274	289722	

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
PRAVASTATINE	17385	18224	35609
AUTRES STATINES	124063	130050	254112
TOTAL	141448	148274	289722

TEST KHI2 494  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST relation validée

# PRAVASTATINE

DDD

TOUTES SPECIALITES

observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL	%
ROSUVASTATINE	2721432	4393199	7114631	23
AUTRES STATINES	11600219	11953203	23553423	77
TOTAL	14321651	16346402	30668054	

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
ROSUVASTATINE	3322456	3792175	7114631
AUTRES STATINES	10999195	12554228	23553423
TOTAL	14321651	16346402	30668054

TEST KHI2 265596  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST relation validée

DDD

MEDECIN GENERALISTE

observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL	%
ROSUVASTATINE	2591190	4191855	6783045	23
AUTRES STATINES	11121265	11477388	22598653	77
TOTAL	13712455	15669243	29381698	

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
ROSUVASTATINE	3165651	3617394	6783045
AUTRES STATINES	10546804	12051849	22598653
TOTAL	13712455	15669243	29381698

TEST KHI2 254145  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST relation validée

DDD

CARDIOLOGUE

observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL	%
ROSUVASTATINE	38822	63255	102077	27
AUTRES STATINES	137945	135147	273092	73
TOTAL	176767	198402	375169	

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
ROSUVASTATINE	48095	53982	102077
AUTRES STATINES	128672	144420	273092
TOTAL	176767	198402	375169

TEST KHI2 4645  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST relation validée

DDD

ENDOCRINOLOGUE

observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL	%
ROSUVASTATINE	42112	56760	98872	34
AUTRES STATINES	99336	91514	190850	66
TOTAL	141448	148274	289722	

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
ROSUVASTATINE	48271	50601	98872
AUTRES STATINES	93176	97673	190850
TOTAL	141448	148274	289722

TEST KHI2 2331  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST relation validée

# ROSUVASTATINE

DDD

TOUTES SPECIALITES

observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
<b>SIMVASTATINE</b>	2561429	2563926	5125355
<b>AUTRES STATINES</b>	11760222	13782476	25542698
<b>TOTAL</b>	14321651	16346402	30668054

%  
17  
83

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
<b>SIMVASTATINE</b>	2393486	2731869	5125355
<b>AUTRES STATINES</b>	11928165	13614533	25542698
<b>TOTAL</b>	14321651	16346402	30668054

TEST KHI2 26545  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST **relation validée**

DDD

MEDECIN GENERALISTE

observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
<b>SIMVASTATINE</b>	2472056	2484185	4956241
<b>AUTRES STATINES</b>	11240399	13185058	24425457
<b>TOTAL</b>	13712455	15669243	29381698

%  
17  
83

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
<b>SIMVASTATINE</b>	2313081	2643161	4956241
<b>AUTRES STATINES</b>	11399375	13026082	24425457
<b>TOTAL</b>	13712455	15669243	29381698

TEST KHI2 24645  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST **relation validée**

DDD

CARDIOLOGUE

observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
<b>SIMVASTATINE</b>	26105	20908	47013
<b>AUTRES STATINES</b>	150662	177494	328155
<b>TOTAL</b>	176767	198402	375169

%  
13  
87

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
<b>SIMVASTATINE</b>	22151	24862	47013
<b>AUTRES STATINES</b>	154616	173539	328155
<b>TOTAL</b>	176767	198402	375169

TEST KHI2 1526  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST **relation validée**

DDD

ENDOCRINOLOGUE

observé	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
<b>SIMVASTATINE</b>	21971	19837	41807
<b>AUTRES STATINES</b>	119477	128437	247914
<b>TOTAL</b>	141448	148274	289722

%  
14  
86

théorique	1er trimestre de l'étude	dernier trimestre de l'étude	TOTAL
<b>SIMVASTATINE</b>	20411	21396	41807
<b>AUTRES STATINES</b>	121037	126878	247914
<b>TOTAL</b>	141448	148274	289722

TEST KHI2 272  
 Degré de liberté 1  
 taux d'erreur accepté 0,10%  
 valeur de référence 10,8276  
 RESULTATS TEST **relation validée**

# SIMVASTATINE

## **VII BIBLIOGRAPHIE**

1. Anonyme. HAS. Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines. Mise à jour septembre 2010. [www.has.fr](http://www.has.fr)
2. Anonyme. ANSM : vente de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffre clé de l'année 2010. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
3. Pr Jean-Louis Montastruc. Pharmaco-épidémiologie ; Quels sont les médicaments les plus vendus ? BIP 31.fr. 2011, 18(2), page 22 ;
4. Anonyme. Choix d'une statine : pravastatine et simvastatine sont mieux éprouvées que l'atorvastatine. Revue Prescrire. Octobre 2006. Tome 26 N° 276 :
5. H.M. Colhoun, D.J. Betteridge, P.N. Durrington et al. on behalf of the CARDS investigators. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS):
6. Sever PS, Dahlöf P, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
8. James Shepherd, M.D., Stuart M. Cobbe, et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1308 November 16, 1995
9. Paul M. Ridker et al. Etude JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin): Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207
10. No authors listed. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994 Nov 19; 344(8934):1383-9.
11. *N.Engl., J.Med.* 1995 ; 333 : 1301-1307. Cholesterol And Recurrent Events (CARE)
12. No authors listed. Long Term Intervention with Pravastatin In Ischaemic Disease (LIPID). *JAMA* 1995; 273 : 2080-2086.

13. Serruys PWJC, De Feyter P, Macaya N, et al., for the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 287: 3215-22
14. Anonyme. HAS. Prévention cardio-vasculaire: le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité. [www.has.fr](http://www.has.fr)
15. Anonyme. Définition de l'Amélioration du Service Médical rendu (ASMR). Revue Prescrire décembre 2002, Tome 22, N°234, page 889
16. Anonyme. HAS. Hypolipémiants : points essentiels ; caractéristiques pharmacocinétique. [www.has.fr](http://www.has.fr)
17. Anonyme. ANSM ; Mise au point sur les risques musculaires des statines (2002) [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
18. Anonyme. Effets indésirables musculaires des hypolipémiants de la famille des statines. Revue Prescrire 2003 ; 23 (241) : 509-514
19. Définition et identification des spécialités génériques d'une spécialité de référence : code de la santé publique, art. L. 5121-1 et R. 5121-5 et s.
20. Anonyme. ANSM. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière. Décembre 2012. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
21. Menkès C J. Place des génériques dans la prescription. Rapport de l'Académie Nationale de Médecine. 2012
22. Anonyme. Loi de financement de la Sécurité Sociale pour 1999, loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998
23. Anonyme. Recherche date de générique. Site thériarque.org
24. Abdel Majid Belaiche. Le système ATC-DDD, intérêt en pharmacovigilance. 2006
25. Anonyme. Population en Midi-Pyrénées. Site de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. 2009, 2012
26. Anonyme. Rapport 2012 sur les médicaments génériques, les études de la mutualité française
27. Anonyme. Le médicament générique. [www.medicamentsgeneriques.info](http://www.medicamentsgeneriques.info), Site du GEMME (générique, même médicament). 2012.

28. Granfils N, Paris V, Sermet C. Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques: quelle stratégie pour quels effets? Questions d'économie de la santé, IRDES. 2004;84.
29. Anonyme. De nombreuses pratiques anticoncurrentielles des firmes pharmaceutiques en Europe. Extraits de l'enquête sectorielle dans le domaine pharmaceutique- Rapport préliminaire de la Commission Européenne. Rev Prescrire. 2009;29(307):385-8.
30. Anonyme. Remboursement des médicaments et tiers payant. Le Tarif Forfaitaire de Responsabilité. [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
31. Britten N, Ukoumunne O. The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey. BMJ. 1997;315(7121):1506-10.
32. Sarradon-Eck A, Blanc MA, Faure M et al. Users sceptical about generic drugs: an anthropological approach. Rev Epidemiol Sante Publique. 2007;55(3):179-85.
33. Hassali MAA, Shafie AA, Jamshed S et al. Consumers' views on generic medicines: a review of the literature. The International journal of pharmacy practice. 2009;17(2):79-88.
34. Ringuier R, Rouquette A, Dagonne C et al . Connaissance et perceptions des médicaments génériques après 50 ans. Therapie. 2008;63(1):11-7.

**STATE OF THE ART OF STATINS FROM 2009 TO 2012 IN MIDI-PYRENEES: DOES MARKETING APPROVAL OF FIRST ATORVASTATIN'S GENERIC LEAD TO REPORTS TO OTHER STATINS?**

TOULOUSE, 3<sup>rd</sup> June 2014

---

**Introduction:** Atorvastatine (Tahor®) is the first statin prescribed in France (around 38% of all statins). Four other statins exist in the French market, and three of them have generics (simvastatine, pravastatine, fluvastatine). Generic substitution has been permitted for several years and is promoted in order to reduce health expenditures. However, reluctance concerning use of generic drugs exists for different reasons: suspicions about their efficacy and/or safety, differences in content (excipients) and discussions about bioequivalency. These reasons could have lead to reports of prescriptions to other statins just before marketing approval of the first atorvastatine generic (January 2012). The aim of our study was to explore if marketing approval of the first atorvastatine generic leads to a report of Tahor prescriptions to other statins prescriptions (especially rosuvastatine) before 2012.

**Materials and Methods:** We conducted a descriptive study in the French Health Insurance Database using reimbursement data on statins prescribed and delivered in the Midi-Pyrénées county between January 2009 and June 2012. For each statin, a substitution ratio was calculated (DDD of generics delivered / DDD of brand name plus generics). We analyzed trends by trimester for atorvastatine and for each statin with Chi-2 trend tests.

**Results:** Even after marketing approval of atorvastatine's generic, this statin remain the most prescribed (34.0%). The second one is the sole statin without generic, rosuvastatine (27%), with a constant increase between 2009 and 2012.

**Discussion:** This study does not show any report of prescription of atorvastatine to other statins at the time of the New Drug Approval of its first generic. The 2 most prescribed statins (with or without generics) are drugs only active on biological outcomes, whereas pravastatine and simvastatine (statins with data on their "effectiveness") are less prescribed.

# ETAT DES LIEUX DES STATINES DE 2009 A 2012 EN MIDI-PYRENEES : L'AMM DU GÉNÉRIQUE DU TAHOR<sup>R</sup> A-T-ELLE ENTRAINÉ UN REPORT ANTICIPATOIRE DES PRESCRIPTIONS DU TAHOR<sup>R</sup> VERS D'AUTRES STATINES, AVANT SA COMMERCIALISATION DANS LES OFFICINES ?

TOULOUSE, le 03 juin 2014

---

**Introduction** : L'Atorvastatine (Tahor<sup>®</sup>) est la première statine prescrite en France (environ 38% de toutes les statines). Quatre autres statines existent sur le marché français, et trois d'entre elles sont génériquées (simvastatine, pravastatine, fluvastatine). La substitution par des génériques existe depuis plusieurs années et est encouragée afin de réduire les dépenses de santé. Cependant il existe des freins à l'utilisation des médicaments génériques pour différentes raisons qui ont pu mener à un report des prescriptions sur d'autres statines. L'objectif de l'étude était de voir si l'AMM du générique de l'atorvastatine a entraîné un report anticipatoire des prescriptions de Tahor vers d'autres statines (la rosuvastatine notamment) avant 2012.

**Matériel et Méthodes** : Etude descriptive transversale utilisant les données de la Caisse Régionale d'Assurance maladie, portant sur la prescription de statines en Midi-Pyrénées, du premier trimestre 2009 au deuxième trimestre 2012. Nous avons regardé l'évolution, en nombre de DDD par trimestre pour 1 000 habitants, de la prescription des statines. Nous avons comparé les taux de prescription de chaque statine au premier et dernier trimestre de l'étude, et nous avons analysé les résultats avec le test du Chi-2.

**Résultats** : L'atorvastatine reste la statine la plus prescrite (34%). Les prescriptions de rosuvastatine sont en augmentation, au détriment des prescriptions de simvastatine, pravastatine et fluvastatine, toutes trois génériquées.

**Discussion** : Cette étude ne montre pas de report anticipatoire des prescriptions d'atorvastatine vers d'autres statines, suite à l'annonce de l'AMM du générique de l'atorvastatine. Les deux statines les plus prescrites sont efficaces uniquement sur des critères biologiques, ce qui va à l'encontre des recommandations qui préconisent la simvastatine ou la pravastatine, seules statines ayant fait la preuve de leur efficacité clinique, et pourtant moins prescrites.

---

**Discipline administrative** : Médecine Générale

---

**Mots clés** : Statines, génériques, Atorvastatine

---

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France