

Prescriptions potentiellement inappropriées de statines chez les sujets âgés

Analyses à partir des bases de données de l'Assurance Maladie



Journée OMEDIT du 15 novembre 2018

Emilie Borne, Interne en pharmacie

Contexte – Statine et Sujet âgé

Usage fréquent



Prévention I et II
Y compris ≥ 80 ans
Un des principaux postes de dépenses AM

Thompson *et al.* 2018 Medic'AM

Efficacité ≥80 ans ?



Essais rares; **Bénéfice ?**
Prévention I **Prévention II**
Absence Discutable

PROSPER.2002 JUPITER.2010 PROSPER.2002
HOPE-3.2016 ALLHAT-LTT.2017
SPRINT.2018

Pas anodines !



Risques EI¹ et IM²
+++ polypharmacie
(musculaire, hépatique, diabète, démence)

Strandberg *et al.* 2014 Gurwitz *et al.* 2016

= Prescriptions potentiellement inappropriées

¹EI= Effets indésirables ²IM=Interactions médicamenteuses

Objectifs

- **Principal**

- 1) Evaluer la fréquence des PPI de statines chez les sujets de 80 ans et plus

→ « Overuse » = surutilisation (Etude 1)

→ « Misuse » = mésusage (Etude 2)

- **Secondaires**

- 2) Estimer les économies potentielles (Etude 1)

- 2) Décrire les mésusages identifiés (Etude 2)

- 3) Identifier les facteurs associés aux PPI (Etudes 1 et 2)

Méthodes

- **Type d'études**

- Observationnelle descriptive transversale

- **Période d'études**

- Du 1^{er} janvier 2017 au 30 avril 2017

- **Champ d'études**

- Alsace & Lorraine

- **Exploitation des bases de l'Assurance Maladie**

- DCIR¹ & RESID'EHPAD

- **Population**

- 80 ans et plus, utilisateurs de statines

¹DCIR = Données de Consommation Inter-Régimes

Méthodes – Critère de jugement : PPI

- **Etude 1 : Overuse**

- Caractère potentiellement inapproprié défini à partir des **critères STOPP/START**



- **Etude 2 : Misuse**

- Définitions à **partir de plusieurs référentiels** (ANSM, HAS, FDA, etc.) : CI¹, IM (notamment CYP 3A4 et 2C9), dose élevée, usage hors AMM²

¹CI= Contre-Indications ²AMM=Autorisation de Mise sur le Marché

Méthodes – Critère de jugement

Etude 1

Overuse : Algorithme



Prescription de statine chez patient ≥ 80 ans

Maladie athéromateuse, cardio-et/ou cérébro-vasculaire

Oui : prévention secondaire

Non : prévention primaire

< 85 ans

START A5

≥ 85 ans

STOPP A1

Potentiellement
Appropriée

Potentiellement
Inappropriée

Potentiellement
Inappropriée

Lang *et al.* 2015

Méthodes – Critère de jugement

Etude 2

Misuse : au moins un mésusage

- **Présence de CI** → **Thesaurus ANSM** (mai 2018)
- **Prescription de forte intensité** → **HAS** (février 2017)
- **Utilisation hors AMM** → **RCP + HAS**
 - Atorvastatine et rosuvastatine en prévention II
- **Présence d'IM**
 - Co prescription de fibrates
 - Métabolisme hépatique...mais statines hétérogènes
 - Atorvastatine, simvastatine ↔ inhibiteurs CYP 3A4
 - Fluvastatine ↔ inhibiteurs CYP 2C9
 - Autres IM rapportés dans la littérature

**Thesaurus
ANSM,
Flockhart
Table, FDA,
Prescrire,
HUG**

Méthodes

- **Statines** → France : 5 molécules différentes + 2 associations hypolipémiantes. Identification via classification ATC

Statines	Code ATC5
Atorvastatine	C10AA05
Fluvastatine	C10AA04
Pravastatine	C10AA03
Rosuvastatine	C10AA07
Simvastatine	C10AA01
Atorvastatine + ezetimibe	C10BA05
Simvastatine + ezetimibe	C10BA02

Méthodes

- **Maladie athéromateuse, cardio-et/ou cérébrovasculaire** → indication de prévention II à partir de 2 sources

Affections de Longue Durée (ALD)

- **ALD 1** : Accident vasculaire cérébral invalidant
- **ALD 3** : Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques
- **ALD 13** : Maladies coronariennes

Médicaments cardiovasculaire spécifiques (ATC)

- Antiagrégants plaquettaires
- Antiangoreux
- Ivabradine
- Naftidrofuryl
- Pentoxiphylline

Méthodes – Analyse des données

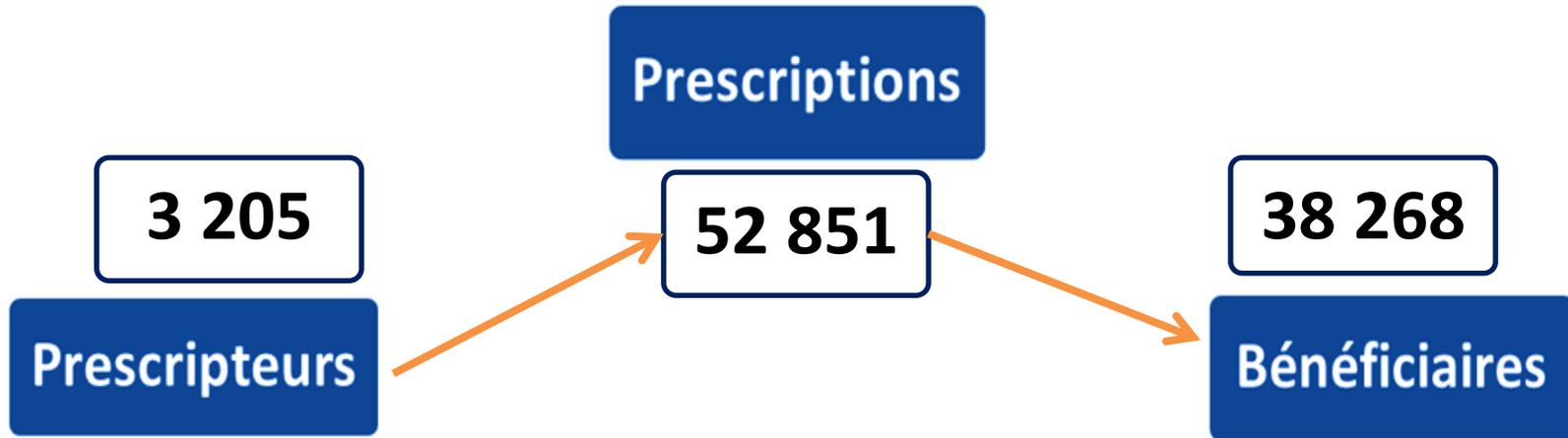
- **Données anonymes**
- **Analyses descriptives classiques** ↔ **Objectifs 1,2**
- **Economies potentielles : Overuse** ↔ **Objectif 2**
Coût moyen journalier calculé à partir des codes CIP13 des statines dispensées pour chaque patient ayant une PPI identifiée
- **Analyses multivariées** ↔ **Objectif 3**
Modèle mixte (structure des données)
2 effets aléatoires : niveaux patient et prescripteur
Sélection du modèle : méthode pas à pas descendante
Logiciel utilisé : *R studio*
Seuil de significativité fixé à $p = 0.05$

Méthodes – Analyse des données

- **2 analyses de sensibilités** ↔ **Objectifs 1,3**
Modulation d'un paramètre du critère de jugement pour évaluer la robustesse des résultats
Etude 1 : Overuse → modulations définition prévention II
Etude 2 : Misuse → idem (hors AMM) + modulation forte intensité selon recommandations américaine

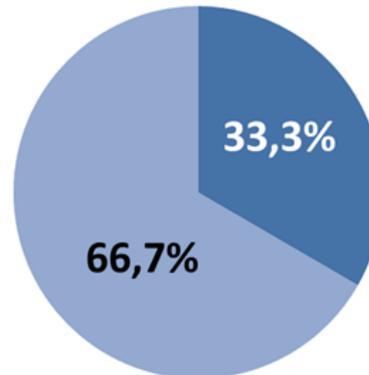


Résultats



- Age moyen : 54,1 ± 10,4 ans
- Libéral : 92,4 %
- Généraliste : 83,3 %

- Age moyen : 84,2 ± 3,5 ans
- A domicile : 96,4 %
- Femme : 59,3 %

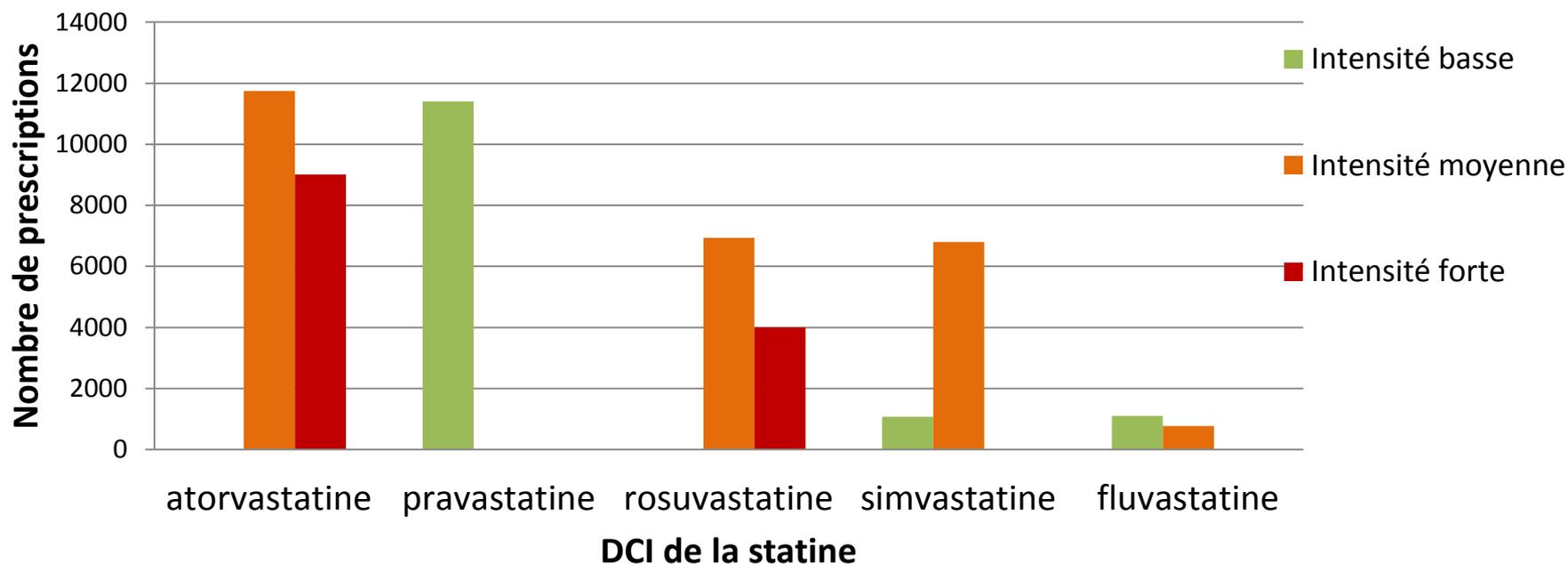


- **Indication statines**

- Prévention primaire
- Prévention secondaire

Résultats

- **Intensités statines** (n = 52851 prescriptions)



Résultats – Etude 1 : Overuse

- Objectif 1: Fréquence des PPI de statines ≥ 80 ans

→ 60.7 % patients

- Analyse de sensibilité 1 : 64,4%
- Analyse de sensibilité 2 : 55,3 %



Domicile
(n = 36 880)
60,0% PPI

Prévention primaire = 55,8%

Prévention secondaire = 44,2%



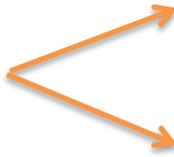
EHPAD
(n = 1 388)
79,0% PPI

Prévention primaire = 35,9%

Prévention secondaire = 64,1%

Résultats – Etude 1 : Overuse

- Objectif 2 : Estimer les économies potentielles

→ **924 100 €** 

Prévention primaire : 500 841 €

Prévention secondaire : 423 259 €



Economies potentielles	Coût (en €)
Patients à domicile	885 184
Prévention primaire	487 024
Prévention secondaire	398 160
Patients en EHPAD	38 916
Prévention primaire	13 816
Prévention secondaire	25 100

Résultats – Etude 1 : Overuse

- Objectif 3 : Identifier les facteurs associés aux PPI

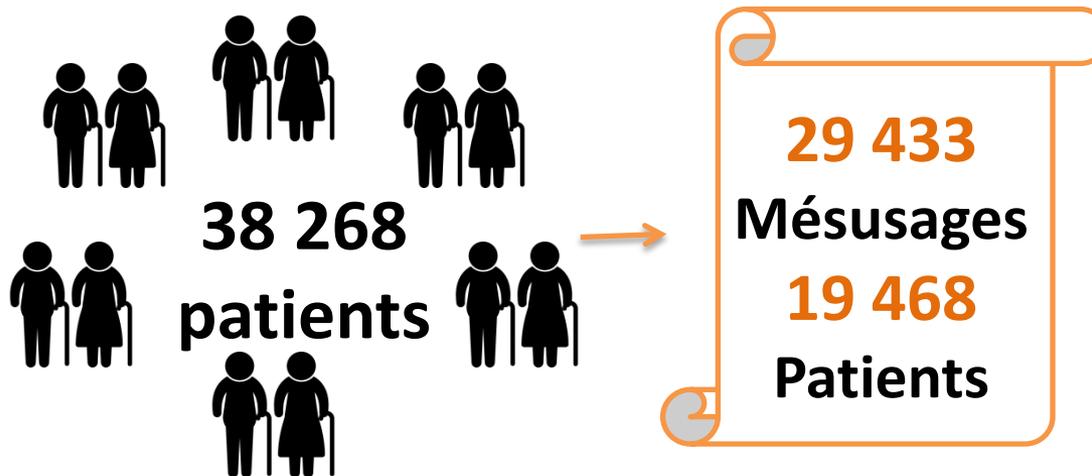
Caractéristiques	Analyse multivariée		Analyse sensibilité 1		Analyse sensibilité 2	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Patient						
Sexe féminin	2.8 (2.5-3.2)	<0.001	2.5 (2.2-2.8)	<0.001	2.6 (2.3-2.9)	<0.001
Milieu urbain	1.2 (1.1-1.4)	0.007	1.2 (1.0-1.3)	0.048	1.2 (1.1-1.4)	0.010
Institutionnalisation	3.9 (2.8-5.4)	<0.001	4.1 (2.9-5.7)	<0.001	4.8 (3.5-6.6)	<0.001
Polypharmacie	0.4 (0.3-0.6)	<0.001	0.5 (0.4-0.6)	<0.001	0.5(0.4-0.6)	<0.001
Polypharmacie excessive	0.3 (0.2-0.4)	<0.001	0.4 (0.3-0.5)	<0.001	0.4 (0.3-0.5)	<0.001
Multimorbidité	0.7 (0.6-0.8)	<0.001	0.7 (0.6-0.8)	<0.001	0.4 (0.3-0.5)	<0.001

→ **Prescripteurs** : aucune caractéristique significativement associée

→ **Analyses de sensibilité** : mêmes liens statistiques observés

Résultats – Etude 2 : **Misuse**

- Objectif 1: Fréquence des PPI de statines ≥ 80 ans



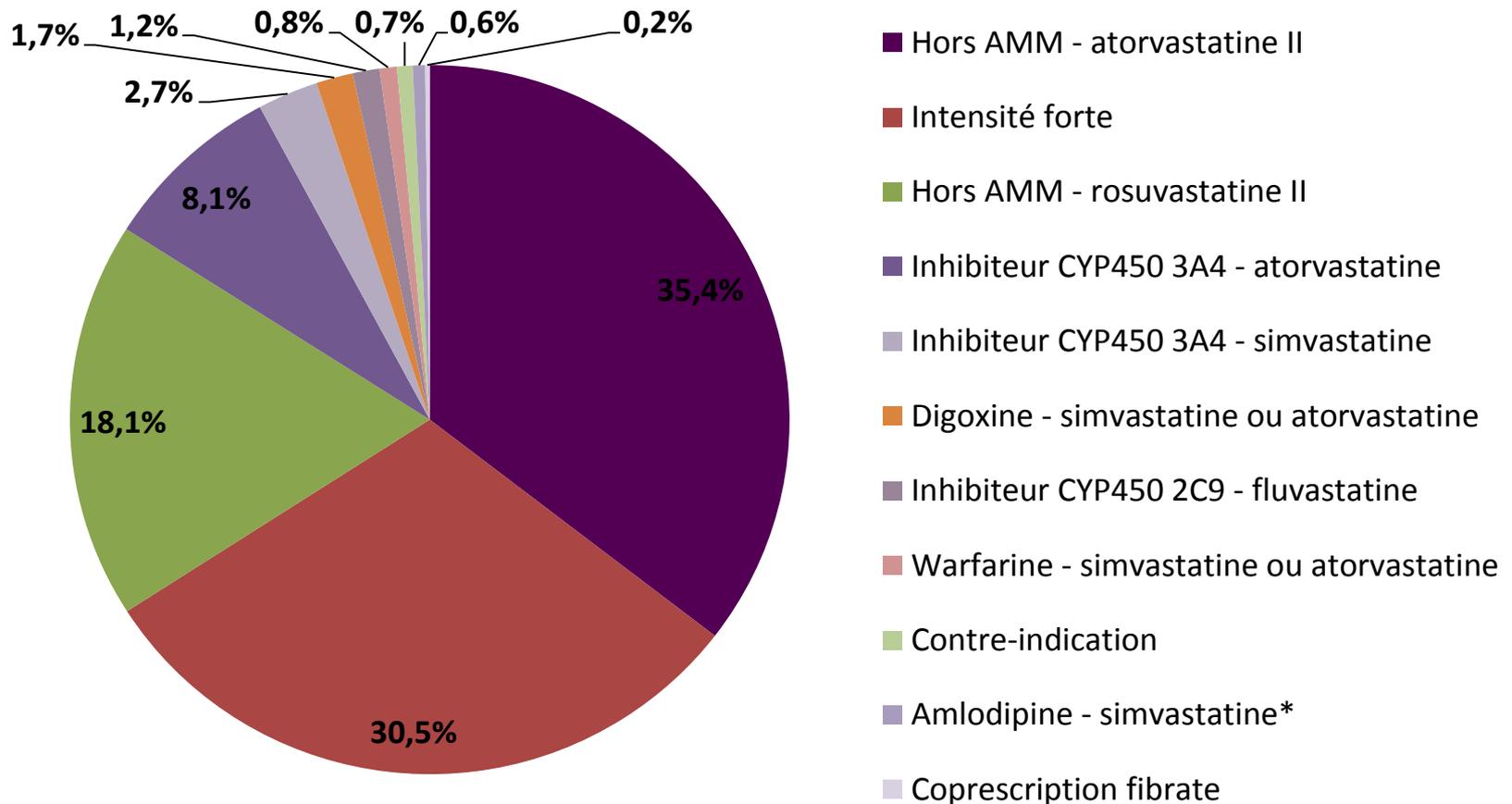
→ 50,9 % patients

→ Analyse de sensibilité 1 : 53,8 %

→ Analyse de sensibilité 2 : 47,2 %

Résultats – Etude 2 : **Misuse**

- **Objectif 2: Caractéristiques des mésusages** (n = 29433)



Résultats – Etude 2 : **Misuse**

- **Objectif 3: Identifier les facteurs associés aux PPI**

Caractéristiques	Analyse multivariée		Analyse de sensibilité 1		Analyse de sensibilité 2	
	OR (IC 95%)*	p	OR (IC 95%)*	p	OR (IC 95%)*	p
Patient						
Groupe d'âge						
83-85 ans	1.00 (0.88-1.13)	0.996	0.97 (0.86-1.10)	0.651	1.03 (0.91-1.17)	0.672
> 85 ans	0.97 (0.85-1.09)	0.569	0.89 (0.79-1.01)	0.078	1.04 (0.92-1.19)	0.508
Sexe féminin	0.52 (0.47-0.58)	<0.001	0.55 (0.50-0.61)	<0.001	0.47 (0.42-0.52)	<0.001
Milieu urbain						
Institutionnalisation	1.57 (1.19-2.08)	0.002	1.48 (1.12-1.96)	0.006	1.63 (1.22-2.16)	<0.001
Polypharmacie	2.63 (2.04-3.39)	<0.001	2.44 (1.90-3.14)	<0.001	3.11 (2.38-4.07)	<0.001
Polypharmacie excessive	4.69 (3.61-6.09)	<0.001	4.18 (3.22-5.41)	<0.001	5.87 (4.46-7.73)	<0.001
Multimorbidité	1.36 (1.17-1.55)	<0.001	1.79 (1.58-2.03)	<0.001	1.40 (1.23-1.60)	<0.001
Prescripteurs différents	1.35 (1.17-1.55)	<0.001	1.30 (1.13-1.50)	<0.001	1.36 (1.18-1.57)	<0.001

*Odds ratio ajusté; Intervalle de Confiance à 95%

- **Prescripteurs** : aucune caractéristique significativement associée
- **Analyses de sensibilité** : mêmes liens statistiques observés

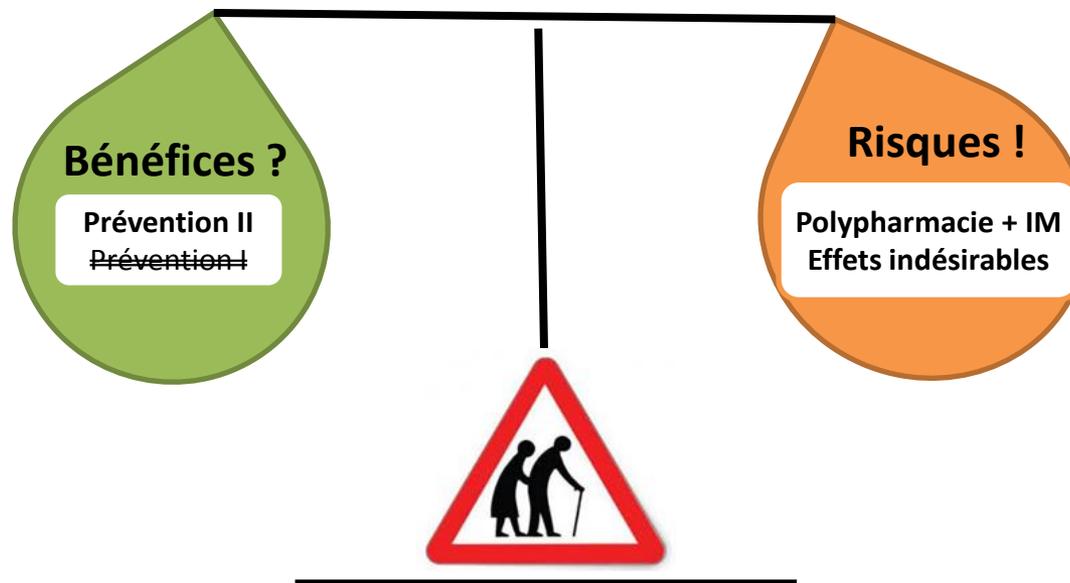
Discussion

+ Points forts

- **Overuse** : validité critères STOPP/START
- **Misuse** : définition exhaustive
- **Robustesse résultats** : 2 analyses de sensibilité
- **Couplage bases ALD/ Médicaments**
- **Exploitation des bases médecine ambulatoire** : couverture grande population (domicile + EHPAD)

- Limites

- **Overuse** : impossibilité de travailler sur d'autres critères que l'âge
→ **biais survivant**
- **Misuse** : impossibilité mise en évidence d'un arrêt temporaire statine
- **Absence de données diagnostiques** : **biais d'information**
- **Non extrapolables niveau national**



Perspectives

Prévention
primaire

Prévention
secondaire

Prévention
overuse

- PPI fréquentes & balance bénéfique risque incertaine
- Prise de conscience des enjeux clinique & économique

Sensibilisation

- Formation des prescripteurs
- Aux PPI

Réévaluation

- Selon l'indication I vs. II
- Intégration à la conciliation

Déprescription

- Amélioration de la qualité de vie
- Diminution de la polypharmacie
- Lutte contre la iatrogénie
- Réduction des dépenses de santé inutiles

Farrell *et al.* 2015

Hilmer *et al.* 2018

Kutner *et al.* 2015

SAGA. En cours

Merci



Travaux réalisés par :

- Emilie Borne

Encadrés par :

- Dr Bruno Michel
- Dr Marie-Christine Rybarczyk-Vigouret
- Pr Nicolas Meyer

Avec la participation de :

- Pr Thomas Vogel
- Pr Pierre-Olivier Lang

Avec la collaboration de :

- DRSM Alsace-Moselle
- DRSM Nord-Est

**“They didn’t
know what
was keeping
me alive then.”**



**“But I feel
much more
alive now!”**