

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**CRESTOR** (rosuvastatine), statine**Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des patients à haut risque de premier événement cardiovasculaire****L'essentiel**

- ▶ CRESTOR est indiqué dans la prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque.
- ▶ Il n'apporte pas de progrès dans la prise en charge des patients à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire.

Indications préexistantes

- CRESTOR avait déjà d'autres indications :
 - hypercholestérolémie pure ou dyslipidémie mixte ;
 - hypercholestérolémie familiale homozygote.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, le traitement médicamenteux doit être instauré le plus tôt possible et intégré dans une prise en charge globale associant :
 - des conseils hygiéno-diététiques : mise en place d'un régime alimentaire adéquat et pratique d'un exercice physique suffisant (30 minutes par jour) ;
 - la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire associés : tabagisme (sevrage), surcharge pondérale (IMC < 25 kg/m²), diabète (valeur cible : HbA1C < 7%) et hypertension artérielle (valeur cible : PA < 140/90 mmHg, ou < 130/80 mmHg chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

En prévention primaire chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire, les patients peuvent recevoir indifféremment la rosuvastatine, l'atorvastatine, la simvastatine ou la pravastatine.

Données cliniques

Dans une étude randomisée, en double aveugle *versus* placebo, l'efficacité et la tolérance de la rosuvastatine 20 mg/j ont été évaluées chez 17 802 patients sans hypercholestérolémie (taux de LDL-c < 1,30 g/l) et avec une protéine C réactive ultrasensible élevée (CRP-us \geq 2 mg/l). La posologie a été de 20 mg/jour, proche de la dose maximale validée par l'AMM. L'intérêt thérapeutique de posologies inférieures n'a pas été étudié chez ces patients.

- Après un suivi médian de 1,9 an (arrêt prématuré de l'étude), une réduction significative du critère principal composite (IDM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable, procédure de revascularisation artérielle ou décès d'origine cardiovasculaire) a été observée avec la rosuvastatine 20 mg/j par rapport au placebo : 142 événements *versus* 251 (soit 7,6 *versus* 13,6 événements pour 1 000 patients), HR : 0,56, $p < 0,001$. Le NNT est de 95 patients pour 2 ans de traitement et de 31 pour 4 ans de traitement.

Les revascularisations artérielles représentent 30 % du total des événements observés.

Les composants du critère principal (critères secondaires) ont été, avec la rosuvastatine par rapport au placebo :

- infarctus du myocarde non fatals : 22 *versus* 62, HR : 0,35 [0,22 ; 0,58], soit une réduction relative de 65 % ;
- AVC non fatals : 30 *versus* 58, HR : 0,52 [0,33 ; 0,80], soit une réduction relative de 48 % ;
- revascularisations artérielles : 71 *versus* 131, HR : 0,54 [0,41 ; 0,72] ; soit une réduction relative de 46 %.

La fréquence des décès d'origine cardiovasculaire et des hospitalisations pour angor instable n'a pas été différente entre la rosuvastatine et le placebo.

L'indication de l'AMM a été octroyée suite à l'analyse des données d'un sous-groupe de patients à haut risque, défini *a posteriori*.

Aucune donnée de comparaison directe avec les autres statines indiquées en prévention primaire n'est disponible.

- Les événements indésirables les plus fréquemment observés (> 5 %), ont été : infection urinaire, rhinopharyngite, dorsalgie, myalgie, bronchite, hypertension, arthrite, toux, douleurs osseuses. Par ailleurs, l'incidence du diabète a été plus élevée dans le groupe rosuvastatine que dans le groupe placebo : HR : 1,27, IC 95 % [1,05 ; 1,53].

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CRESTOR dans cette indication est important.
- L'efficacité de CRESTOR 20 mg en prévention primaire chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire repose sur les données d'une étude. Compte tenu des résultats, issus d'un sous-groupe de patients à haut risque défini *a posteriori*, et de la probable surestimation de l'effet du fait de l'arrêt prématuré de l'étude, la Commission de la Transparence considère que CRESTOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des patients à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

