



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

6 octobre 2010

**CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé**

B/30, code CIP 369 853-8

B/90, code CIP 391 690-0

**CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé**

B/30, code CIP 391 694-6

B/90, code CIP 391 696-9

**CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé**

B/30, code CIP 391 697-5

B/90, code CIP 391 699-8

**Laboratoires ASTRA-ZENECA**

rosuvastatine

Code ATC : C10AA07

Liste I

Dates des AMM initiales (centralisées) :

CRESTOR 10 et 20 mg : 11 juin 2003

CRESTOR 5 mg : 6 octobre 2005

Date de l'extension d'indication : 21 juin 2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : « Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque d'un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque ».

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

rosuvastatine

### 1.2. Indications

#### « Traitement des hypercholestérolémies

Adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.

Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémifiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

#### Prévention des événements cardiovasculaires

**Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques), en complément de la correction des autres facteurs de risque. »**

### 1.3. Posologie

« Avant de débuter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra continuer pendant toute la durée du traitement. La posologie sera adaptée selon l'objectif thérapeutique et la réponse du patient, en fonction des recommandations en vigueur. CRESTOR peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment des repas.

#### Prévention des événements cardiovasculaires

Dans l'étude de réduction du risque des événements cardiovasculaires, la dose utilisée était de 20 mg une fois par jour (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques).

*Utilisation pédiatrique* : L'utilisation en pédiatrie doit être réservée aux spécialistes.

- *Enfants et adolescents de 10 à 17 ans* (garçons au stade II ou plus de Tanner, et filles au moins 1 an après l'apparition des règles) : Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose d'initiation usuelle est de 5 mg. Les doses usuelles varient de 5 à 20 mg une fois par jour par voie orale.

Les ajustements posologiques doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance dans la population pédiatrique, en tenant compte des recommandations des traitements pédiatriques (voir rubrique 4-4). Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement. La tolérance et l'efficacité de dose supérieure à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

La dose de 40 mg ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique.

- *Enfants de moins de 10 ans* : L'expérience chez les enfants de moins de 10 ans est limitée à un petit nombre d'enfants (âgés entre 8 et 10 ans) avec une hypercholestérolémie familiale homozygote. Pour cette raison, Crestor n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 10 ans.

*Utilisation chez le sujet âgé* : Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients > 70 ans (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Aucun autre ajustement thérapeutique lié à l'âge n'est nécessaire.

*Posologie chez l'insuffisant rénal* : En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60ml/min). La dose de 40 mg est également contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère, tous les dosages de CRESTOR sont contre-indiqués (cf. Contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques du RCP).

*Posologie chez l'insuffisant hépatique* : Chez les patients avec un score de Child-Pugh  $\leq 7$ , aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée. Chez les patients avec un score de Child-Pugh de 8 ou 9 : une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée (Cf. Propriétés pharmacocinétiques). Chez ces patients une évaluation de la fonction rénale sera réalisée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Chez les patients avec un score de Child-Pugh > 9 : aucune donnée n'est disponible. CRESTOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (cf. Contre-indications).

*Race* : Une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez les sujets asiatiques (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients ayant des origines asiatiques. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients (cf. Contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques).

*Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie* : La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients (cf. Contre-indications). »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2004)

C	: Système cardio-vasculaire
C10	: Hypolipémiants
C10A	: Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants
C10AA	: Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
C10AA07	: Rosuvastatine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Ce sont les autres statines indiquées en prévention primaire des événements cardiovasculaires :

- Pravastatine (ELISOR, VASTEN et génériques), indiquée dans la « Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'un régime ».
- Simvastatine (LODALES, ZOCOR et génériques), indiquée dans la « Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs »
- Atorvastatine (TAHOR), indiquée dans la « Réduction des événements coronaires chez des patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée » et « la Prévention des événements coronaires et cérébrovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée ».

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les autres médicaments indiqués dans la prise en charge des patients en prévention primaire des événements cardiovasculaires.

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du CRESTOR dans cette nouvelle indication repose sur une étude clinique (JUPITER<sup>1</sup>).

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de la rosuvastatine 20 mg/j par rapport au placebo en termes de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (ECV) majeurs chez des patients avec des taux de LDL-c bas (<1,30 g/l) et une protéine C réactive ultrasensible (CRP-us) élevée ( $\geq 2$  mg/l).

Méthode : étude de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 17 802 patients avec une CRP-us élevée ( $\geq 2$  mg/l) non hypercholestérolémiques (LDL-c < 1,3 g/l) suivis pendant 4 ans.

Selon le protocole, l'analyse finale devait être réalisée après 520 événements observés et validés. L'étude a été arrêtée prématurément après une durée médiane de suivi de 1,9 an et la survenue de 393 événements.

Critères d'inclusion : hommes de 50 ans ou plus et femmes de 60 ans ou plus sans antécédents de maladie cardiovasculaire et avec :

- un taux de LDL-c < 1,3 g/l,
- un taux de CRP-us  $\geq 2$  mg/l
- un taux de triglycérides (TG) < 5 g/l.
- 

*Note : Le choix d'utiliser le taux de CRP-us comme critère d'inclusion et de sélection des patients à haut risque CV reste controversé. En effet, d'une part l'étude n'a pas comparé les patients avec ou sans CRP-us élevée, d'autre part une analyse en sous-groupe a mis en évidence une corrélation inversement proportionnelle entre taux de CRP-us et bénéfice clinique (le bénéfice clinique est d'autant plus important que la CRP-us est basse). Enfin, une grande variabilité de la mesure de cette CRP-us a été identifiée.*

Risque cardiovasculaire (RCV) à l'inclusion : Le RCV (risque de présenter un ECV dans les 10 ans) a été calculé pour chaque patient inclus à la fois sur la base de l'échelle de Framingham et de l'échelle de SCORE. Ces niveaux de risque ne constituaient pas des critères d'inclusion. La répartition des patients inclus dans l'étude en fonction de leur RCV est la suivante :

*Selon l'échelle de Framingham<sup>2</sup> :*

- 7217 (40,5%) patients étaient à RCV faible (risque d'ECV <15 à 10 ans),
- 9001 (50,6%) patients étaient à RCV intermédiaire (risque d'ECV compris entre 15 et 20 % à 10 ans),
- 1558 (8,8%) patients étaient à haut RCV (risque d'ECV > 20 % à 10 ans),
- 26 (0,1%) non calculés.

*Selon l'échelle de SCORE<sup>2</sup> :*

- 8474 (47,6%) patients avaient un risque d'ECV <5% à 10 ans,
- 9302 (52,3%) patients avaient un risque d'ECV > 5% à 10 ans,
- 26 (0,1%) non calculés.

1 Ridker et al. "Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein" NEJM 2008;359:2195-207.

2 « Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global » ANAES juin 2004

A l'inclusion 25% des patients présentaient un seul facteur de risque (FDR) CV : l'âge, 50% plus de deux FDR et 25% plus de trois.

Au regard des résultats obtenus avec ces échelles, environ 50% des patients présentaient un RCV intermédiaire ou haut et 50% un RCV faible.

Critères de non-inclusion : traitement par hypolipémiants au cours des 6 mois précédant l'inclusion ou en cours, antécédents d'hypersensibilité (dont myopathie) aux statines, antécédents de pathologie cardio ou cérébro-vasculaire, traitement hormonal substitutif de la ménopause, dysfonction hépatique, CPK > 3 fois la limite supérieure, créatinine > 2 mg/dl, diabète, HTA non contrôlée, antécédent de cancer dans les 5 ans précédents, hypothyroïdie non contrôlée, pathologies inflammatoires traitées par immunosuppresseurs (lupus, arthrite sévère).

Traitement :

Tous les patients sélectionnés ont reçu du placebo pendant 4 semaines, période à l'issue de laquelle, les patients inclus ont été randomisés en deux groupes :

- CRESTOR 20 mg/j, n= 8 901,
- Placebo, n= 8 901.

*Note : la dose de rosuvastatine utilisée dans cette étude (20 mg/j) peut être discutée dans la mesure où l'instauration du traitement doit démarrer à la dose de 5mg et n'être augmentée que si le sujet n'atteint pas l'objectif en termes de LDL-c prédéfini en fonction des facteurs de risque CV du patient. Aucune donnée à dose plus faible de rosuvastatine, dans ce contexte de CRP élevée, n'est actuellement disponible.*

Critère de jugement principal : survenue du premier événement cardiovasculaire majeur (ECM), critère composite comprenant : IDM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable, procédure de revascularisation artérielle ou décès d'origine CV.

RESULTATS : analyse en intention de traiter.

Les résultats relatifs au critère principal combiné sont présentés dans le tableau 1.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables. L'âge moyen des patients inclus était de 66 ans pour un IMC moyen de 29. Un syndrome métabolique était présent chez 41,4% des patients, une hypertension artérielle chez 57% des patients et un tabagisme chez 16% des patients. Tous les patients inclus (100%) avaient une CRP  $\geq$  2 mg/l.

Tableau 1 : Nombre et pourcentage de premiers ECM observés après un suivi médian de 1,9 ans

	<b>CRESTOR</b> 20 mg/j n=8 901	Placebo n=8 901	Hazard ratio [IC 95%]	p
<b>Critère de jugement principal composite :</b>	<b>142 (1,6%)</b>	<b>251 (2,9%)</b>	<b>0,56 [0,46 ; 0,69]</b>	<b>&lt;0,001</b>
- IDM non fatal	21	61		
- AVC non fatal	30	57		
- Revascularisation artérielle	47	70		
- Hospitalisation pour angor instable	15	27		
- Décès d'origine CV	29	37		

*NB : 1 seul ECM par patients a été pris en compte. Si plusieurs ECM étaient observés pour un même patient le même jour, 1 seul ECM était retenu conformément à la hiérarchisation suivante : 1) angor instable 2) IDM non fatal 3)revascularisation artérielle 4) AVC non fatal 5) mortalité CV.*

Après un suivi médian de 1,9 an, une réduction significative du critère principal associant IDM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable, procédure de revascularisation artérielle ou décès d'origine cardiovasculaire a été observée sous CRESTOR 20 mg/j par rapport au placebo : 142 événements versus 251, HR 0,56 [0,46 ;

0,69],  $p < 0,001$  (7,6 événements pour 1000 patients versus 13,6 événements pour 1000 patients,  $p < 0,001$ ) avec un NNT de 95 patients pour 2 ans de traitement et de 31 pour 4 ans de traitement et une réduction du risque absolu de 5,1 pour 1000 patient-années traités.

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

Composants du critère principal (non limités à un seul ECM par patients):

Dans le groupe CRESTOR par rapport au placebo, il a été observé :

- 22 événements versus 62, HR 0,35 [0,22 ; 0,58],  $p < 0,001$  ; soit une réduction de 65% du nombre d'infarctus du myocarde non fatal ,
- 30 versus 58, HR 0,52 [0,33 ; 0,80],  $p = 0,003$  ; soit une réduction de 48% du nombre d'AVC non fatal,
- 71 versus 131, HR 0,54 [0,41 ; 0,72],  $p < 0,001$  ; soit une réduction de 46% du nombre de revascularisation artérielle :

Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes en termes de :

- décès d'origine CV : 35 événements (0,4%) avec CRESTOR versus 44 (0,5%) avec placebo, NS
- hospitalisation pour angor instable : 16 événements (0,2%) avec CRESTOR versus 27 (0,3%) avec placebo, NS.

### 3.2. Effets indésirables

Dans l'étude JUPITER, la tolérance a été évaluée chez 17 733 patients (8 869 patients dans le groupe CRESTOR et 8 864 patients dans le groupe placebo. Des événements indésirables ont été observés chez 6 969 (78,3%) du groupe CRESTOR versus 6 907 (77,6%) du groupe placebo.

Les événements les plus fréquemment observés (>5%) ont été :

- infection urinaire : 772 patients (8,7%) vs 764 patients (8,6%),
- rhinopharyngite : 679 (7,6%) vs 642 (7,2%),
- dorsalgie : 679 (7,6%) vs 616 (6,9%),
- myalgie : 678 (7,6%) vs 590 (6,6%),
- bronchite : 643 (7,2%) vs 631 (7,1%),
- hypertension : 624 (7%) vs 695 (7,8%),
- arthrite : 516 (5,8%) vs 495 (5,6%),
- toux : 475 (5,3%) vs 472 (5,3%),
- douleurs osseuses : 449 (5%) vs 451 (5,1%).

Les événements indésirables biologiques spécifiques ont été :

- augmentation des CPK : 61 (0,7%) vs 34 (0,5%),
- protéinurie : 149 (1,7%) vs 127 (1,4%).

Enfin, le suivi spécifique de l'apparition de diabète a été défini comme un des critères secondaire de l'étude JUPITER. Un diabète a été rapporté chez 251 patients du groupe CRESTOR 20 mg/j versus 205 patients du groupe placebo, HR 1,27, IC 95% [1,05 ; 1,53],  $p = 0,015$ . Chez ces patients le taux de LDL-c était inférieur à 0,55 g/l. Dans cette étude, un lien entre les fortes baisses de LDL-c et l'augmentation de l'incidence du diabète semble exister.

A titre indicatif, 198/8 901 décès toutes causes ont été observés chez patients du groupe CRESTOR et 247/8 901 chez les patients du groupe placebo. Ces résultats ne peuvent être assortis d'une quantification de l'effet observé compte-tenu du risque de surestimation potentielle de cet effet du à l'arrêt prématuré de l'essai. Par ailleurs, la significativité de ce critère secondaire peut être discutée du fait de la multiplicité des tests effectués.

### 3.3. Conclusion

Dans l'étude JUPITER, l'efficacité et la tolérance de CRESTOR 20 mg/j ont été évaluées

chez des patients sans hypercholestérolémie (taux de LDL-c <1,30 g/l) et une protéine C réactive ultrasensible élevée (CRP-us  $\geq$  2 mg/l).

Après un suivi médian de 1,9 an, une réduction significative du critère principal composite associant IDM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable, procédure de revascularisation artérielle ou décès d'origine cardiovasculaire a été observée sous CRESTOR 20 mg/j par rapport au placebo : 142 événements versus 251, HR 0,56 [0,46 ; 0,69],  $p < 0,001$  (7,6 événements pour 1000 patients versus 13,6 événements pour 1000 patients,  $p < 0,001$ ) avec un NNT 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.

Sur la base des résultats de cette étude l'indication «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» a été attribuée par l'AMM ; cette indication repose sur l'analyse des données d'un sous-groupe a posteriori de patients à haut risque.

En ce qui concerne les composants du critère principal (critères secondaires), dans le groupe CRESTOR par rapport au placebo, il a été observé :

- 22 événements versus 62, HR 0,35 [0,22 ; 0,58],  $p < 0,001$  ; soit une réduction de 65% du nombre d'infarctus du myocarde non fatal,
- 30 versus 58, HR 0,52 [0,33 ; 0,80],  $p = 0,003$  ; soit une réduction de 48% du nombre d'AVC non fatal,
- 71 versus 131, HR 0,54 [0,41 ; 0,72],  $p < 0,001$  ; soit une réduction de 46% du nombre de revascularisation artérielle :

Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes en termes de :

- décès d'origine CV : 35 événements (0,4%) avec CRESTOR versus 44 (0,5%) avec placebo, NS
- hospitalisation pour angor instable : 16 événements (0,2%) avec CRESTOR versus 27 (0,3%) avec placebo, NS.

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, une augmentation de l'incidence du diabète a été observée dans le groupe CRESTOR par rapport au placebo : HR 1,27, IC 95% [1,05 ; 1,53],  $p = 0,015$ .

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les affections cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire peuvent engager le pronostic vital.

La rosuvastatine, d'après son libellé d'AMM, entre dans le cadre d'un traitement préventif des événements cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire (sans antécédent cardiovasculaire).

La rosuvastatine est un traitement de première intention.

En prévention primaire, la simvastatine, la pravastatine et l'atorvastatine constituent des alternatives thérapeutiques.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique des affections cardio-vasculaires est majeur. Dans la sous-population de patients à haut risque cardiovasculaire, il peut être qualifié d'important compte tenu de la fréquence et de la gravité des événements cardio-vasculaires.

La réduction de la mortalité associée aux maladies cardiovasculaires constitue un besoin de santé publique (loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Au vu des données disponibles issues de l'étude JUPITER, la taille de l'impact du traitement par rosuvastatine CRESTOR à une dose de 20 mg par jour sur la morbidité des patients inclus dans l'étude est important avec une diminution de la fréquence des événements cardiovasculaires.

Cependant, la transposabilité des résultats de l'étude JUPITER à la pratique n'est pas assurée, notamment du fait d'un niveau de risque cardiovasculaire des patients français plus faible que celui des patients de l'étude et du fait de l'hétérogénéité des patients inclus et de la difficulté d'identifier les patients à haut risque cardiovasculaire conformément aux recommandations de l'Afssaps.

De plus, la durée de l'étude ne permet pas d'apporter de réponse suffisante sur la tolérance du traitement, en particulier sur les conséquences cliniques d'une réduction importante du taux de LDL-c. Par conséquent, l'impact populationnel de la spécialité CRESTOR chez les patients à haut risque cardiovasculaire est modéré.

Au vu des données de l'étude JUPITER, il peut être attendu un impact sur le système de soins du fait de la réduction du nombre d'hospitalisations pour revascularisation artérielle.

La réponse au besoin de santé publique est partielle compte tenu de l'existence d'autres statines et de l'effet classe des statines sur la mortalité toute cause.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour CRESTOR chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

Le service médical rendu par CRESTOR dans cette indication est important.



#### 4.2. Amélioration du service médical rendu

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 de l'étude JUPITER. Compte tenu du fait que :

- ces résultats sont issus d'un sous-groupe de patients à haut risque défini a posteriori,
  - 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.

#### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>3</sup>

Chez les patients à haut risque cardiovasculaire (estimé soit par la sommation de différents facteurs de risque, soit à l'aide de modèles de risque), les mesures de prévention primaire visent à éviter ou à retarder la survenue des événements coronariens et cardio-vasculaires.

Chez ces patients, le traitement médicamenteux doit être instauré le plus tôt possible (Grade B) et intégré dans une prise en charge globale associant :

- la mise en place de 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 risques cardiovasculaires associés : tabagisme (sevrage), surcharge pondérale (valeur cible IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>), diabète (valeur cible HbA1C < 7%) et hypertension artérielle (valeur cible < 140/90 mmHg ou < 130/80 mmHg chez les patients diabétiques et insuffisants rénaux).

Dans l'étude JUPITER, l'efficacité de la rosuvastatine 20 mg/j (CRESTOR) a été démontrée sur un critère composite associant IDM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable, procédure de revascularisation artérielle ou décès d'origine cardiovasculaire en prévention primaire dans un sous-groupe de patients à haut risque CV sans hypercholestérolémie. Cette étude a confirmé l'importance d'une prise en charge globale du risque cardiovasculaire. La posologie de l'étude 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.

Dans le cadre de cette indication, les patients peuvent recevoir indifféremment la rosuvastatine, l'atorvastatine, la simvastatine ou la pravastatine.

#### 4.4. Population cible

Dans cette extension d'indication dans la prévention des événements cardiovasculaires majeurs, la population cible de CRESTOR correspond aux patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire. Cette extension repose sur les résultats de l'étude JUPITER qui a inclus des hommes de 50 ans ou plus et des femmes de 60 ans ou plus avec un LDL cholestérol < 1,30 g/L et une CRP ultra sensible (CRP<sub>us</sub>) ≥ 2 mg/L, non diabétiques et sans antécédents cardiovasculaires.

Aux Etats-Unis, à partir de la cohorte ARIC (Atherosclerosis risk in communities), parmi les hommes et femmes répondant au critère d'âge de l'étude JUPITER, 18%<sup>4</sup> étaient considérés comme éligibles pour l'étude (LDL cholestérol < 1,30 g/l et CRP ultra sensible (CRP<sub>us</sub>) ≥ 2 mg/l, non diabétiques et sans antécédents cardiovasculaires).

---

3 "Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique" recommandation Afssaps 2005.

4 Yang E. Clinical Implications of JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) in a U.S. Population. J Am Coll Cardiol, 2009; 54:2388-2395

Appliqué à la population française des hommes de 50 ans et plus et femmes de 60 ans et plus<sup>5</sup>, on estime la population à risque d'un premier événement cardiovasculaire selon les critères de l'étude JUPITER à 1,5 million de femmes et 1,9 million d'hommes.

Dans l'étude JUPITER, 25% des patients pouvaient être considérés à haut risque CV (défini selon les recommandations Afssaps 2005<sup>2</sup> par le dénombrement des facteurs de risque >3 FDR) soit au total environ 850 000 patients (375 000 femmes et 475 000 hommes).

Ainsi, la population cible de CRESTOR dans l'extension d'indication « prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire » peut être estimée à environ 850 000 personnes.

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

Avis favorable à l'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

---

<sup>5</sup> Femmes de 60 ans et plus en France au 1 janvier 2010 : 8 317 810 ; Hommes de 50 ans et plus en France au 1 janvier 2010 : 10 455 612 (Source : <http://www.insee.fr>)