



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 :

CRESTOR 10 et 20 mg : 11 juin 2003

CRESTOR 5 mg : 6 octobre 2005

Date de l'extension d'indication : 21/06/2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : « adultes **adolescents et enfants 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. ».

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique 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 hypolipémiants (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 (...)*

Population pédiatrique :

L'utilisation en pédiatrie doit être pratiquée par les spécialistes.

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

L'augmentation des doses doit être conduite en accord avec la réponse individuelle et la tolérance dans la population pédiatrique, suivant les recommandations du traitement pédiatrique (voir rubrique 4-4). Les enfants et adolescents doivent être mis sous 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 des doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

La dose de 40 mg n'est pas adaptée pour l'utilisation 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. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2004)

C	: Système cardio-vasculaire
C10	: Hypolipidémiants
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 chez les enfants et adolescents avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote :

Pravastatine (ELISOR, VASTEN et génériques) : enfants et adolescents de 8 à 18 ans (cf. paragraphes 4.2 et 5.1 du RCP).

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les autres hypolipémiants pouvant être utilisés chez l'enfant : ézétimibe (EZETROL).

## 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 : l'étude PLUTO.

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance de CRESTOR (5, 10 et 20 mg) à celles du placebo chez enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote.

Méthode : étude de phase IIIb, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 176 enfants et adolescents (10 à 17 ans) avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote suivis pendant 12 semaines. Un suivi en ouvert à 40 semaines a été mis en place pour évaluer la tolérance.

Critères d'inclusion : patients de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote documentée par :

- une absence de récepteur au LDL-c ou à l'ApoB, ou
- un antécédent de HF au premier degré (LDL-c > 1,9 g/l chez un adulte non traité, > 0,95 g/l chez un adulte traité par statines, > 1,6 g/l chez un enfant non traité ou > 0,8 g/l chez un enfant traité par statines)

associé à un des critères suivants :

- un taux de LDL-c > 1,9 g/l,
- un taux de LDL-c > 1,96 g/l et un antécédent familial d'événements CV prématuré (<55 ans chez les hommes et < 65 ans chez les femmes) ou 2 FDR ou plus associés parmi : HDL<0,35 g/l, HTA, tabagisme, obésité sévère, diabète, sédentarité.

Critères de non inclusion, notamment : TG > 2,5 g/l, glycémie > 1,8 g/l, hypothyroïdie non contrôlée, pathologie ou dysfonction hépatique, CPK > 3 fois la limite normale supérieure, protéinurie > 2g/ 24 h, HTA de stade 2. Les patients avec antécédents de myopathie ou d'hypersensibilité aux statines n'ont pas été inclus.

Traitement :

- CRESTOR 5 mg/j, n= 42
- CRESTOR 10 mg/j, n= 44
- CRESTOR 20 mg/j, n= 44
- Placebo, n= 46

Critère principal : pourcentage de réduction (moyenne) du taux de LDL-c après 12 semaines de traitement par rapport à l'état initial.

RESULTATS : analyse en LOCF

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables. L'âge moyen des patients inclus était de 13,9 ans chez les garçons et 14,8 ans chez les filles. 52/176 patients avaient moins de 14 ans (15 filles et 37 garçons) ; ainsi, la majorité des patients inclus étaient pubères.

Tableau 1 : Pourcentage de réduction du LDL-c après 12 semaines (moyenne)

	CRESTOR 5 mg/j N = 42	CRESTOR 10 mg/j N = 44	CRESTOR 20 mg/j N = 44	Placebo N=46
Taux de LDL-c à l'inclusion en g/l (DS)	2,37 (5,51)	2,29 (4,47)	2,37 (4,78)	2,29 (4,31)
Taux de LDL-c à 12 semaines en g/l (DS)	1,43 (3,12)	1,28 (3,99)	1,17 (3,32)	2,27 (4,88)
<b>% de réduction à 12 semaines (DS)</b>	-38,5% (11,38)	-44,4% (12,15)	-50,2% (13,30)	-0,5% (13,18)
Différence vs placebo	-37,5%	-43,9%	-49,2%	
[IC 95%]	[-42,8 ; -32,3]	[-49,1 ; -38,8]	[-54,4 ; -44,1]	
P vs placebo	<0,001	<0,001	<0,001	

Après 12 semaines de traitement, une réduction significative des taux moyen de LDL-c par rapport à l'inclusion a été observée sous CRESTOR par rapport au placebo :

CRESTOR 5 mg/j versus placebo : -35,5% versus -0,5%, différence de -37,5% IC 95% [-42,8 ; -32,3], p<0,001,

CRESTOR 10 mg/j versus placebo :-44,4% versus -0,5%, différence de -43,9% IC 95% [-49,1 ; -38,8], p<0,001,

CRESTOR 20 mg/j versus placebo : -50,2% versus -0,5%, différence de -49,2% IC 95% [-54,4 ; -44,1], p<0,001.

Les réductions moyennes absolues des taux de LDL-c observées ont été de l'ordre de : 0,94 g/l dans le groupe CRESTOR 5 mg/j, 1,01 g/l dans le groupe CRESTOR 10 mg/j et 1,2 g/l dans le groupe CRESTOR 20 mg/j ; les intervalles de confiance n'ont pas été fournis dans le dossier.

**3.2. Effets indésirables**

Dans l'étude PLUTO, après 12 semaines de traitement, des événements indésirables ont été observés chez 14/176 patients (7,9%) : 1/42 patients du groupe CRESTOR 5 mg/j, 6/44 du groupe CRESTOR 10 mg/j, 4/44 du groupe CRESTOR 20 mg/j et 3/46 patients du groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (>5%) ont été :

maux de tête : 14,3% vs 15,9% vs 15,9% vs 19,6%,

pharyngite : 7,1% vs 15,9% vs 15,9% vs 10,9%,

amygdalite : 0 vs 0 vs 6,8% vs 2,2%.

Le suivi en ouvert à 40 semaines a concerné 173 patients traités par CRESTOR 5, 10 et 20 mg. Les événements indésirables les plus fréquents (tous dosages confondus) ont été :

pharyngite : 20,8%,

maux de tête : 16,8%,

syndrome grippal : 8,1%,  
nausées : 5,8%,  
asthénie : 5,2%

Aucune donnée relative à l'impact de la rosuvastatine (CRESTOR) sur la croissance et la maturation sexuelle de ces patients n'est disponible.

*Note : l'exclusion des patients avec des antécédents d'intolérance aux statines ne permet pas une estimation correcte de la tolérance.*

### **3.3. Conclusion**

Dans l'étude PLUTO, l'efficacité et la tolérance de CRESTOR 5, 10 et 20 mg/j ont été évaluées chez des enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote.

Après 12 semaines de traitement, une réduction significative du taux de LDL-c par rapport à l'inclusion a été observée sous CRESTOR par rapport au placebo :

CRESTOR 5 mg/j versus placebo : -35,5% versus -0,5%, différence de -37,5% IC 95% [-42,8 ; -32,3],  $p < 0,001$ ,

CRESTOR 10 mg/j versus placebo : -44,4% versus -0,5%, différence de -43,9% IC 95% [-49,1 ; -38,8],  $p < 0,001$ ,

CRESTOR 20 mg/j versus placebo : -50,2% versus -0,5%, différence de -49,2% IC 95% [-54,4 ; -44,1],  $p < 0,001$ .

Les réductions moyennes absolues des taux de LDL-c observées ont été de l'ordre de : 0,94 g/l dans le groupe CRESTOR 5 mg/j, 1,01 g/l dans le groupe CRESTOR 10 mg/j et 1,2 g/l dans le groupe CRESTOR 20 mg/j ; les intervalles de confiance n'ont pas été fournis dans le dossier.

Dans cette étude, 52/176 patients avaient moins de 14 ans (15 filles et 37 garçons) ; la majorité des patients inclus étaient pubères. Aucune donnée relative à l'impact du traitement sur la croissance et la maturation sexuelle de ces patients n'est donc disponible.

Chez ces enfants et adolescents avec HF hétérozygote, CRESTOR n'a, à ce jour, pas démontré d'intérêt en termes de morbi-mortalité

Les événements les plus fréquemment rapportés ont été : pharyngite, maux de tête, amygdalite, syndrome grippal, nausées, asthénie.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.

Dans cette extension d'indication aux enfants et adolescents avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote, l'efficacité a été démontré uniquement sur un critère biologique, la réduction du taux de LDL-c. Aucune donnée de morbi-mortalité n'est disponible.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Dans cette indication, la pravastatine constitue une alternative thérapeutique.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes chez les enfants et les adolescents est estimé faible compte de la fréquence de ces affections.

La production et l'offre de médicaments pédiatriques constituent un besoin de santé publique (Objectif 4 du Millénaire pour le Développement).

Au vu des données disponibles issues de l'étude PLUTO qui utilise comme critère intermédiaire la baisse du taux de LDL-c, l'impact du traitement par rosuvastatine CRESTOR sur la morbimortalité des patients n'est pas quantifiable.

La transposabilité des résultats de l'étude PLUTO n'est pas assurée du fait que majorité des patients de l'étude étaient en âge pubertaire avancé, alors que la population à traiter comprend des patients âgés de 10 à 17 ans.

Par ailleurs, le suivi à court terme de l'étude n'apporte pas suffisamment d'informations sur la tolérance du traitement, en particulier sur ses conséquences en termes de croissance et de maturation sexuelle chez les enfants et adolescents.

Au vu des données de l'étude PLUTO, il n'est pas attendu d'impact de CRESTOR sur le système de soins dans cette indication.

La réponse au besoin de santé publique est partielle sachant que le besoin thérapeutique est en partie couvert par les autres statines disponibles dans l'indication.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour CRESTOR dans cette indication.

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

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote, l'efficacité de CRESTOR repose sur les résultats de l'étude PLUTO.

Compte tenu de la méthodologie de cette étude (faible effectif, courte durée de suivi, inclusion de patients en majorité pubères, exclusion des patients intolérants aux statines) et de l'absence de données relatives à l'impact potentiel du traitement sur la croissance et la maturité sexuelle des patients, CRESTOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la pravastatine.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>1</sup>**

L'hypercholestérolémie de l'enfant est une pathologie rare qui nécessite une prise en charge spécialisée. Seul le dépistage ciblé est justifié et concerne les enfants à risque (par exemple en surpoids) ou issus de familles à risque (antécédents d'hypercholestérolémie ou antécédents vasculaires précoces).

L'enfant doit bénéficier de conseils hygiéno-diététiques. Lorsque ces mesures s'avèrent insuffisantes, un traitement médicamenteux peut être proposé. La prescription d'un hypolipémiant relève du spécialiste et est en règle réservée aux formes familiales avec élévation importante du LDL-cholestérol. Les statines sont recommandées en première intention.

Dans l'étude PLUTO, l'efficacité de CRESTOR a été démontrée sur un critère biologique, la réduction du LDL-c, chez des enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Dans ce cadre, les patients de 10 à 17 ans peuvent recevoir indifféremment la rosuvastatine (CRESTOR) ou la pravastatine.

### **4.4. Population cible**

La population cible de CRESTOR dans cette extension d'indication correspond aux enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

Le taux de prévalence des formes hétérozygotes des hypercholestérolémies monogéniques à expression pédiatrique est estimé à 1/500<sup>2</sup> dont environ 50 % sont susceptibles d'être traités soit environ 5 500 enfants et adolescents en France<sup>3</sup>.

La population cible de CRESTOR dans l'extension d'indication dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans peut donc être à environ 5 500.

### **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%

---

1 « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique » recommandations Afssaps 2005.

2 Girardet JP. [Management of children with hypercholesterolemia]. Arch Pediatr. 2006;13:104-110

3 Population des 11-17 ans en France au 1 janvier 2010 : 5 477 559 (Source : <http://www.insee.fr>)