



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1^{er} avril 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 24 février 2004 (JO du 4 mars 2004).

CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé

Boîtes de 28, code CIP : 369 852-1

Boîtes de 84, code CIP : 369 855-0

CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé

Boîtes de 28, code CIP : 362 070-8

CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé

Boîtes de 28, code CIP : 362 074-3

Laboratoires ASTRA ZENECA

Rosuvastatine

Code ATC : C10AA07

Liste I

Date des AMM :

CRESTOR 10 et 20 mg : 11 juin 2003 (Reconnaissance mutuelle)

CRESTOR 5 mg : 6 octobre 2005

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sécurité sociale

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Rosuvastatine

1.2. Indications

« 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 hypolipidémisants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés. »

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.

La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg une fois/jour par voie orale aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA Réductase. Pour un patient donné, le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de LDL-C, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque de survenue d'effets indésirables. Une augmentation de la posologie à la dose supérieure peut se faire après 4 semaines si besoin est.

Compte-tenu de l'augmentation du nombre d'effets indésirables observés à la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles, une dose maximale de 40 mg (2 fois 20 mg) ne sera envisagée que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier. Il est recommandé que l'avis d'un spécialiste soit pris lors de l'initiation d'une dose à 40 mg.

CRESTOR peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment des repas.

Utilisation pédiatrique : Chez l'enfant, l'efficacité et la sécurité d'emploi ne sont pas établies, l'expérience étant limitée à un faible nombre d'enfants (âgés de 8 ans ou plus) présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. De ce fait, CRESTOR n'est pas recommandé chez l'enfant à l'heure actuelle.

Utilisation chez le sujet âgé : Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients > 70 ans. 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 < 60 ml/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.

Posologie chez l'insuffisant hépatique : Chez les patients avec un score de Child-Pugh ≤ 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. Chez ces patients une évaluation de la fonction rénale sera réalisée.

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. rubrique 4.3 Contre-indications)

Race : Une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez les sujets asiatiques. 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.

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. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients. »

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

CRESTOR 10 et 20 mg

Avis de la commission des 12 et 26 novembre 2003

SMR : Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des autres statines. CRESTOR, en l'absence de démonstration d'un bénéfice clinique et compte tenu des incertitudes sur sa tolérance rénale, doit être actuellement considéré comme un traitement de deuxième intention. Le service médical rendu par ces spécialités est important.

ASMR : Dans les hypercholestérolémies pures et mixtes, CRESTOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres statines. Dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, CRESTOR apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux autres statines.

Avis de la commission du 2 février 2005

SMR : Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des autres statines ayant démontré un bénéfice clinique. Dans ces conditions, la Commission de la Transparence considère CRESTOR comme un traitement de deuxième intention.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

ASMR : Dans les hypercholestérolémies pures et mixtes, CRESTOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres statines. Dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, CRESTOR apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux autres statines.

CRESTOR 5 mg

Avis de la commission du 2 novembre 2005

SMR : Au vu des données actuellement disponibles, il n'est pas démontré d'impact sur la morbi-mortalité avec la spécialité CRESTOR 5 mg, à la différence de certaines statines à préférer en première intention. L'efficacité de CRESTOR a été démontrée sur des critères biologiques. Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité est moyen. Le service médical rendu par ces spécialités est important.

ASMR : Dans ces indications, la spécialité CRESTOR 5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres statines.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2004)

- C : Système cardio-vasculaire
- C10 : Hypolipidémiants
- C10A : Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants
- C10AAA : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
- C10AA07 : Rosuvastatine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont tous les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase indiqués dans les hypercholestérolémies pures ou mixtes (indication biologique) :

- atorvastatine : TAHOR
- fluvastatine : FRACTAL/LESCOL
- pravastatine : ELISOR/VASTEN et leurs génériques
- simvastatine : LODALES / ZOCOR

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les autres médicaments hypolipémiants :

- acide nicotinique : NIASPAN,
- cholestyramine : QUESTRAN,
- ézétimibe : EZETROL,
- fénofibrate : LIPANTHYL et ses génériques.

4. REACTUALISATION DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de CRESTOR repose sur 12 études :

- six études et une méta-analyse dont les objectifs étaient de déterminer l'efficacité de CRESTOR en termes de pourcentage de patients atteignant les objectifs de LDL-c,
- deux études dont les objectifs étaient de déterminer l'impact de CRESTOR sur l'évolution de l'athérosclérose : volume d'athérome et épaisseur intima média (EIM),
- trois études dont les objectifs étaient d'évaluer l'efficacité de CRESTOR en termes de morbi-mortalité.

Seules les études randomisées contrôlées versus placebo ou comparateurs actifs réalisées en double-aveugle seront développées dans cet avis.

Seuls les résultats relatifs aux critères principaux seront présentés compte-tenu de la multiplicité, de l'hétérogénéité et du manque de puissance, associés aux critères secondaires de ces études.

Des données pharmaco-épidémiologiques portant essentiellement sur la tolérance de CRESTOR ont également été soumises par le laboratoire.

4.1.1. Etudes sur le profil lipidique : réduction du LDL-c

Six études^{1,2,3,4,5,6} dont les objectifs étaient de déterminer l'efficacité de CRESTOR en termes de pourcentage de patients atteignant les objectifs de LDL-c ont été versées au dossier.

Les études CENTAURUS (disponible uniquement sous forme d'abstract, non développée dans cet avis) POLARIS et COMETS ont été réalisées en double-aveugle (cf. tableau 1). Ces trois études ont évalué l'efficacité de CRESTOR sur les paramètres biologiques (taux de LDL-c) dans des populations spécifiques de patients : patients à haut risque cardiovasculaire et patients avec un syndrome métabolique. Les résultats confirment l'efficacité de CRESTOR sur la réduction du LDL-c. L'efficacité spécifique de CRESTOR dans les populations précitées n'a pas été validée par l'AMM.

Les résultats de cinq autres études (UK, triple country, Netherlands, PENTA et Alpha) ont été inclus dans la méta-analyse⁷ DISCOVERY. Les résultats de cette méta-analyse ont confirmé l'efficacité de CRESTOR sur la réduction du LDL-c.

4.1.2. Etudes d'impact sur l'évolution de l'athérosclérose

Deux études ont évalué l'impact de CRESTOR sur l'évolution de l'athérosclérose ; une étude (METEOR) a été réalisée en double aveugle (cf. tableau 1 joint en annexe).

Dans l'étude METEOR, une réduction de l'EIM maximale significativement plus importante sous CRESTOR 40 mg que sous placebo a été observée (différence -0,0145 mm/an, $p < 0,001$). Les conséquences de la réduction de l'EIM (critère intermédiaire) en termes d'impact sur la morbi-mortalité ne sont, à ce jour, pas établies.

4.1.3. Etudes de morbi-mortalité

Trois études ont évalué l'efficacité de CRESTOR en termes de morbi-mortalité.

L'étude JUPITER⁸ (publiée en novembre 2008), qui présente des données de morbi-mortalité, ne pourra être prise en compte par la Commission de la Transparence qu'après évaluation par les autorités d'enregistrement et modification éventuelle de l'AMM (possibilité d'extension d'indication en prévention cardiovasculaire).

Dans les études CORONA⁹ et GISSI-HF¹⁰ aucune différence en termes de morbi-mortalité n'a été observée entre les groupe CRESTOR 10 mg et placebo, chez les patients insuffisants cardiaques étudiés (cf. tableau 1 joint en annexe).

1 Leiter et al. « Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia : result of POLARIS study » *Atherosclerosis* 194 (2007) e154-64.

2 Stalenhoef et al. « A Comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome : results of COMETS study » *European Heart Journal* (2005) 26:2664-72.

3 Lablanche et al. « Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apoA/apoB ratio in patients with acute coronary syndrome : the CENTAURUS study » Abstract International symposium on atherosclerosis, June 18-22, 2006.

4 Clearfield et al. « Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia – Prospective study to evaluate the use of low doses of the statins atorvastatin and rosuvastatin (PULSAR) » *Trials journal*, 21 December 2006:1-11.

5 Faergeman et al. « efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia » *Cardiology* April 23, 2008;111:219-28.

6 Ballantyne et al. « Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease : results from EXPLORER study » *Am J Cardiol* 2007;99:673-80.

7 Middleton et al. « Achieving 2003 European lipid goals with rosuvastatin and comparator statins in 6743 patients in real-life clinical practice : DISCOVERY meta-analyse » *Curr Med Res Opin* 2006 ;22(6) :1181-91.

8 Ridker et al. « Rosuvastatin prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein » *N. Engl. J. Med.* November 20, 2008;359:2195-207.

9 Kjekshus et al. « Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure » *N. Engl. J. Med.* November 29, 2007;357:2248-61.

10 GISSI-HF investigators « Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial) : a randomised, double-blind, placebo controlled trial » *the lancet* 2008;372:1231-9.

4.2. Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études précitées sont similaires à ceux mentionnés dans le RCP de CRESTOR.

La tolérance rénale a été étudiée dans les études METEOR, CORONA et GISSI-HF.

Dans l'étude METEOR, 981 patients ont été suivis pour la tolérance (critère secondaire) pendant 2 ans. Les effets indésirables rénaux observés ont été similaires dans les deux groupes (CRESTOR versus placebo) :

- protéinurie¹¹ : 0,3% versus 0,4%,
- diminution du débit de filtration glomérulaire : -3,82 ml/min pour 1,73m² versus -4,47 ml/min pour 1,73m².

Dans l'étude CORONA, 5111 patients ont été suivis pour la tolérance (critère secondaire) pendant 3 ans. Les effets indésirables rénaux observés ont été similaires dans les deux groupes (CRESTOR versus placebo) :

- augmentation de la créatininémie : +10 µmol/l versus +13µmol/l,
- doublement de la créatininémie : 23 patients versus 32.

Dans l'étude GISSI-HF, 5364 patients ont été suivis pour la tolérance (critère secondaire) pendant 3 ans. Les effets indésirables rénaux observés ont été similaires dans les deux groupes (CRESTOR versus placebo) :

- augmentation de la créatininémie : + 2,65 µmol/l versus +1,77 µmol/l,
- doublement de la créatininémie : 65 patients versus 57,
- insuffisance rénal aiguë : 2 patients versus 0.

Le paragraphe relatif aux effets indésirables du RCP de CRESTOR a été modifié en date du 15 mai 2006 comme suit :

«Effets rénaux : Une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par CRESTOR. Les modifications des protéines urinaires d'absence ou traces à ++ ou plus ont été observées chez moins de 1% des patients traités par 10 mg et 20 mg, et chez approximativement 3% des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure des modifications d'absence ou traces à + a été observée avec la dose de 20 mg.

Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi. La revue des données issues des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché n'a pas identifié de lien de causalité entre la protéinurie et une affection rénale aiguë ou évolutive.

Une hématurie a été observée chez des patients traités par CRESTOR et les données des essais cliniques montrent que le taux de survenue est faible.»

Des données pharmaco-épidémiologiques essentiellement axées sur la tolérance de CRESTOR ont également été soumises par le laboratoire. Ces études, réalisées au Royaume-Uni, aux Pays-bas, au Canada et aux USA permettent de conclure à la conformité du profil de tolérance de CRESTOR avec le RCP. Néanmoins, la transposabilité de ces données à la population française ne peut être établie.

4.3. Conclusion

Efficacité :

Les études déposées dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de CRESTOR versus placebo ou comparateur actif en termes de réduction des taux de LDL-c, confirment les résultats observés dans les études déjà prises en compte dans les précédents avis de la Commission de la Transparence.

¹¹ Définie par le passage d'une protéinurie nulle ou traces à un niveau 2+.

Dans l'étude METEOR, une réduction de l'EIM maximale significativement plus importante sous CRESTOR 40 mg versus placebo a été observée (différence -0,0145 mm/an, p<0,001) mais les conséquences de la réduction de l'EIM (critère intermédiaire) en termes d'impact sur la morbi-mortalité ne sont pas établies.

Dans les études CORONA et GISSI-HF, aucune différence en termes de morbi-mortalité n'a été observée entre les groupe CRESTOR 10 mg et placebo chez les patients insuffisants cardiaques étudiés.

Dans ces études, l'efficacité de CRESTOR a été démontrée sur des critères intermédiaires, le LDL-c et l'épaisseur intima média. Dans l'attente des résultats de l'étude JUPITER, l'efficacité de CRESTOR n'a, à ce jour, pas été démontrée sur un critère clinique de morbi-mortalité. Les résultats de ces études ne sont donc pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence en termes d'efficacité.

Tolérance :

La tolérance rénale évaluée dans trois études (METEOR, CORONA et GISSI-HF) n'a pas été différente entre les groupes CRESTOR et placebo.

Par ailleurs, dans la mise à jour du RCP du 15 mai 2006, l'AMM a précisé que les protéinuries observées sous CRESTOR disparaissent spontanément dans la plupart des cas. De plus, aucun lien de causalité entre ces protéinuries et une affection rénale aiguë ou évolutive n'a été mis en évidence.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile août 2008) CRESTOR a fait l'objet de 3 681 000 prescriptions (61% à la dose de 5 mg, 35 % à 10 mg et 4 % à 20 mg).

CRESTOR est prescrit dans environ 75% des cas dans la prise en charge des « anomalies du métabolisme lipidique » et 4% des cas dans les « cardiopathies ischémiques ».

Les prescriptions de ces spécialités s'effectuent dans le cadre d'un traitement au long cours à une posologie moyenne de 1 comprimé par jour dans 97% des cas, quel que soit le dosage.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

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

Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités est important.

L'efficacité de CRESTOR a été démontrée sur des critères biologiques. Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des autres statines ayant démontré un bénéfice clinique.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau induit par les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie est majeur.

Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des autres statines ayant démontré un bénéfice clinique.

Au vu des données disponibles dans les indications thérapeutiques, il n'est pas démontré d'impact sur la morbidité avec les spécialités CRESTOR, à la différence de certaines statines, à préférer en première intention.

De ce fait, il n'a pas été démontré d'intérêt de santé publique pour les spécialités CRESTOR.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

6.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Dans les hypercholestérolémies pures ou les dyslipidémies mixtes, CRESTOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres statines.

Dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes, en l'absence de nouvelles données disponibles, CRESTOR conserve l'ASMR attribuée dans son avis du 12 et 26 novembre 2003.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'hypercholestérolémie vise à prévenir les maladies cardiovasculaires ischémiques. Elle doit débuter par des mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de graisses, exercice physique) et par la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, HTA, diabète, obésité, sédentarité...). Lorsque ces mesures sont insuffisantes, un traitement hypolipémiant peut être proposé.

Selon les dernières recommandations en vigueur (AFSSAPS, 2005)¹², la conduite thérapeutique est guidée par le risque cardio-vasculaire global du patient, plusieurs niveaux de LDL-c étant proposés comme objectifs du traitement :

- Chez les patients en prévention secondaire ou considérés comme à haut risque, l'objectif

¹² « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique » Afssaps 2005

thérapeutique est de diminuer le LDL-c sous le seuil de 1 g/l. Dans ce cas, un traitement par statines à dose minimale peut être débuté en privilégiant celles qui ont démontré leur efficacité sur des critères cliniques. Lorsque cette posologie s'avère insuffisante, une augmentation sera nécessaire afin d'atteindre cet objectif.

- En prévention primaire, l'objectif dépend du nombre de facteurs de risque (Cf. AFSSAPS) et du profil des patients (Hypertendus, diabétiques...). Le patient peut recevoir le dosage de 10 mg/j en début de traitement. Lorsque cette posologie s'avère insuffisante, une augmentation sera nécessaire afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

Dans les études disponibles à ce jour, la rosuvastatine a démontré une réduction du LDL-C et de l'EIM, sans apporter de preuve en termes de morbi-mortalité. Selon les recommandations de l'Afssaps 2005 précitées, il est recommandé de prescrire les traitements ayant démontré leur efficacité sur la survenue d'événements cliniques plutôt que sur les seuls événements biologiques.

6.4. Population cible

Hypercholestérolémies pures ou dyslipidémies mixtes

La population cible de CRESTOR est représentée par les personnes ayant une hypercholestérolémie malgré des mesures hygiéno-diététiques bien conduites.

Selon un rapport de la DGS (GTNDO, 2003), 20% à 30% des adultes seraient hypercholestérolémiques.

D'après les données du panel Thalès, environ 5,65 millions de patients étaient traités par une statine en 2007.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

L'incidence de l'hypercholestérolémie familiale homozygote serait de 1 cas pour 1 million de naissances. L'espérance de vie de ces patients étant inférieure à l'espérance de vie moyenne de la population, la population cible dans cette indication serait au maximum de 50 patients.

6.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement et par conséquent des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.

Taux de remboursement : 65%

Liste des abréviations :

RSV : rosuvastatine (CRESTOR), ATV : atorvastatine, EZE : ézétimibe, Pbo : placebo, EIM : épaisseur de l'intima média, FDR : Facteurs de risque, CV : cardiovasculaire

Tableau 1 « Résumé des études »

Etudes	Méthode	Patients	Traitements	Résultats	Conclusions
Etudes sur les paramètres biologiques (LDL-c)					
POLARIS	Etude contrôlée, randomisée, double-aveugle rosuvastatine 40mg versus atorvastatine 80 mg, (26 semaines) <i>Critère principal</i> : variation du taux de LDL-c après 8 semaines de traitement par rapport à l'inclusion	N=860 Age moyen : 62 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 189 mg/dl Patients à haut risque cardiovasculaire (> 20% à 10 ans)	RSV 40 mg/j, n=428 ATV 80 mg/j, n=432	LDL-c: RSV 40 mg: -56% [-57% , -54%] ATV 80 mg: - 52% [-53% , -51%]	Diminution du taux de LDL-c plus importante dans le groupe RSV 40 mg que dans le groupe ATV 80 mg, p<0,001
COMETS	Etude contrôlée randomisée, double-aveugle rosuvastatine 10mg versus atorvastatine 10 mg et placebo (12 semaines) <i>Critère principal</i> : variation du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement par rapport à l'inclusion	N=397 Age moyen : 57,5 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 4,4 g/l Patients avec syndrome métabolique	RSV 10 mg/j, n=164 ATV 10 mg/j, n=155 Pbo, n=78	LDL-c : RSV 10 mg: -42,7% (1,1) ATV 10 mg: - 36,6% (1,1) Pbo : -0,3% (1,5)	Diminution du taux de LDL-c plus importante dans le groupe RSV 10 mg que dans le groupe ATV 10 mg, p<0,001
Etude sur l'évolution de l'athérosclérose (EIM)					
METEOR	Etude contrôlée randomisée, double-aveugle rosuvastatine 40 mg versus placebo, (24 mois) <i>Critère principal</i> : variation moyenne de l'EIM maximale mesurée à partir de 12 sites carotidiens (mm/an).	N=876 Age moyen : 57 ans 1,2 mm <EIM<3,5 mm - 1,2 g/l ≤LDL<1,6 g/l patients avec 2 FDR et un risque coronarien à 10 ans < 10% - 1,2 g/l ≤LDL<1,9 g/l patients sans FDR autre que l'âge	RSV 40 mg/j, n=624 Pbo, n=252	EIM RSV 40 mg: -0,0014 mm/an [-0,0041 ; 0,0014] Pbo : 0,0131 mm/an [0,0087 ; 0,0174]	Réduction de l'épaisseur maximale de l'EIM significativement plus importante dans le groupe RSV 40 mg que dans le groupe Pbo (différence -0,00145, p<0,001)

Etudes de morbi-mortalité					
CORONA	Etude de phase III, randomisée, double-aveugle contrôlée versus placebo, (36 mois) <u>Critère principal combiné</u> : Premier événement associant mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC non mortel.	N=5011 Age moyen : 73 ans, Insuffisance cardiaque de classe II à IV	RSV 10 mg, n=2514 Pbo, n=2497	RSV 10 mg : 692 (11,4%) Pbo : 732 (12,3%), NS	Après 36 mois de traitement, aucune différence significative sur le critère combiné n'a été observée entre RSV 10 mg et pbo chez des patients insuffisants cardiaques
GISSI-HF	Etude de phase III, randomisée, double-aveugle contrôlée versus placebo, (36 mois) <u>2 Critères principaux</u> : - mortalité toute cause, - mortalité ou hospitalisation cardiovasculaire.	N=4574 Age moyen : 68 ans, Insuffisance cardiaque de classe II à IV	RSV 10 mg, n=2285 Pbo, n=2289	<u>Mortalité toute cause</u> : RSV : 657 décès (29%) Pbo : 644 décès (28%), NS <u>Mortalité ou hospitalisation cardiovasculaire</u> : RSV : 1305 événements (57%) Pbo : 1283 événements (56%), NS	Après 36 mois de traitement, aucune différence significative en termes de mortalité toute cause ou de mortalité / hospitalisation cardiovasculaire n'a été observée entre RSV 10 mg et pbo chez des patients insuffisants cardiaques.