

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

02 novembre 2005

CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé
B/28 ; B/50 ; B/84

Laboratoires ASTRAZENECA

rosuvastatine

Liste I

Date de l'AMM : 06 octobre 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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 hypolipidémiants (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 patients, 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.

(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004 :

C : Système cardio-vasculaire
10 : Hypolipidémiants
A : Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants
A : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
07 : Rosuvastatine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

2.2.1 Médicaments de comparaison : les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

- atorvastatine : TAHOR
- fluvastatine : FRACTAL / LESCOL
- pravastatine : ELISOR / VASTEN
- simvastatine : LODALES / ZOCOR et leurs génériques
- rosuvastatine : CRESTOR 10 et 20 mg

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des hypolipidémiants, dont l'ézetimibe, les fibrates, les résines (colestyramine) et l'acide nicotinique (NIASPAN)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

- Cinq études ont comparé l'efficacité de la rosuvastatine 5 mg, 10 mg/j et 20 mg/j par rapport au placebo et à d'autres statines, sur des durées de 6 à 12 semaines, chez des personnes de plus de 18 ans, avec un LDL-C entre 1,6 et 2,5 g/l (dans l'étude 30, le LDL-C à l'inclusion était compris entre 2,2 et 5,0 g/l)
- Critère de jugement principal : diminution relative du LDL-C par rapport aux valeurs initiales.

	Placebo	Rosuv. 5mg/j	Rosuv. 10 mg/j	Rosuv. 20 mg/j	Atorva. 10 mg/j	Atorva 20 mg/j	Simva. 20 mg/j	Prava. 20 mg/j
Etude 8	-7.3% (n=12)	-45% (n=17)	-52.4% (n=16)	-58.9% (n=13)	-44.2% (n=13)			
Etude 24	+0.03% (n=132)	-40,4% (n=129)	-42.8% (n=130)		-35.1% (n=128)			
Etude 26		-45,6 % (n=138)	-50.1% (n=134)		-39.5% (n=140)			
Etude 27		-40,6% (n=240)	-48.6% (n=115)				-36.8% (n=130)	-27.5% (n=137)
Etude 28			-47.3% (n=116)				-34.5% (n=120)	-26.5% (n=118)

Les données d'efficacité de la rosuvastatine 5 mg/j sont disponibles en tant que résultats poolés pour les études 27 et 28.

Dans l'ensemble des ces études, la rosuvastatine 5 mg/j a diminué le taux de LDL-C d'environ 42% par rapport aux valeurs initiales.

3.2. Effets indésirables

Les données déposées par le laboratoire concernent essentiellement les tolérances hépatique, musculaire et rénale, clinique et biologique de CRESTOR. Il s'agit :

- d'une analyse des données de tolérance chez les 12 569 sujets étudiés pour le dossier d'enregistrement de la rosuvastatine. Parmi eux, environ 1 300 ont reçu la posologie de 5 mg/j, 7 800 celle de 10 mg/j, 3 900 celle de 20 mg/j et plus de 4 000 celle de 40 mg/j.
- du résumé des caractéristiques du produit issu de l'analyse du CHMP et de la pharmacovigilance post-commercialisation portant sur 1,5 million de patients exposés à CRESTOR

Selon le RCP, les effets indésirables observés avec CRESTOR ont été généralement légers et transitoires. Les plus fréquents (> 1/100, < 1/10) ont été les suivants : céphalées, vertiges, constipation, nausées, douleurs abdominales, myalgie et asthénie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'incidence des événements indésirables semble être dose-dépendante.

Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4% des patients traités par CRESTOR ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables.

Tolérance hépatique :

Selon les données déposées par le laboratoire, la fréquence des « élévations persistantes des ALAT » pour des posologies allant de 10 à 40 mg a été faible, se situant dans la fourchette de 0,1% à 0,2%. Le rapport de pharmacovigilance 2004 mentionne de très rares déclarations spontanées d'affections hépatiques graves (< 1/10 000), la plupart des événements notifiés ayant été des élévations isolées des transaminases. Aucun cas d'insuffisance hépatique n'a été rapporté. Ces données sont comparables à celles disponibles pour les autres statines.

Selon le RCP, « comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été rapportée chez un faible nombre de patients traités par rosuvastatine. La majorité des cas rapportés étaient bénins, asymptomatiques et transitoires »

Tolérance musculaire

Une analyse de l'ensemble des cas de rhabdomyolyse a été réalisée par le groupe de travail de pharmacovigilance européen en Mai 2004. Tous les cas (soit 43 cas depuis la commercialisation) ont été spontanément résolutifs. Aucun cas fatal n'a été enregistré à ce jour. Les effets musculaires et en particulier les rhabdomyolyses se sont avérées dose-dépendants, la plus grande fréquence ayant été observée à la posologie maximale de 40 mg/j.

Selon le RCP, « des effets musculaires tels des myalgies, des myopathies et rarement des rhabdomyolyses ont été observés chez des patients traités par CRESTOR, à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg. Une augmentation dose-dépendante des CPK a été observée chez des patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CPK sont élevés (supérieurs à 5 fois la normale), le traitement doit être interrompu provisoirement »

Tolérance rénale

Les données présentées portent sur la protéinurie et la fonction rénale mesurée par la créatininémie et par le débit de filtration glomérulaire.

1. Protéinurie

La protéinurie a été évaluée chez 1 757 patients exposés à CRESTOR pendant au moins 96 semaines. La fréquence de survenue de la protéinurie a été faible (0,2% pour CRESTOR 5 mg/j, < 1% sous 10 et 20 mg/j, 1,2% sous 40 mg/j) et du même ordre que celle observée dans les essais avec les statines de comparaison et le placebo.

Les protéinuries observées ont eu tendance à décroître au fil du temps malgré la poursuite du traitement. Chez les patients qui présentaient une protéinurie avant le début du traitement, la protéinurie après traitement par 40 mg de CRESTOR a diminué dans 67% des cas et est restée stable dans 23% des cas.

Tableau : fréquence de la protéinurie lors de la dernière visite sous traitement effectuée dans les essais contrôlés ayant évalué la protéinurie par bandelette urinaire

Traitement	Posologie	Nombre de patients	Patients (%)
Placebo		330	0,6
Rosuvastatine	5 mg	587	0,2
	10 mg	1008	0,6
	20 mg	872	0,7
	40 mg	1850	1,2
Atorvastatine	10 mg	628	0,5
	20 mg	438	0,5
	40 mg	63	0

	80 mg	342	0,3
Simvastatine	20 mg	452	1,1
	40 mg	314	0,3
	80 mg	325	0
Pravastatine	20 mg	162	0,6
	40 mg	64	0

Selon le RCP, « 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 ».

2. Fonction rénale

Une créatininémie a été obtenue en début et en fin d'étude chez 6 448 patients traités par CRESTOR.

Une élévation de la créatininémie de plus de 30% par rapport à la valeur de base, n'a été observée que chez 0,8 à 1,3% des patients traités par CRESTOR.

Lors d'études ayant comparé la rosuvastatine à d'autres statines, il a été constaté que, parmi les rares patients ayant développé protéinurie et hématurie au cours du traitement, seuls 2 patients avaient présenté une élévation de la créatinine supérieure à 30% : un sous rosuvastatine 40 mg (sur un total de n=1 765) et l'autre sous simvastatine 20 mg (sur un total de n=431)

Tableau: nombre de patients avec protéinurie, hématurie et créatinine augmentée à la dernière visite

Traitement	Patients (n) avec « absence ou traces de protéinurie »	N (%) avec protéinurie \geq 2+ et hématurie \geq 1+	N avec augmentation de créatinine > 30%
Rosuvastatine 40 mg	1 765	6 (0,3)	1
Atorvastatine 20 mg	422	1 (0,2)	0
Simvastatine 20 mg	431	1 (0,2)	1
Simvastatine 40 mg	304	1 (0,3)	0
Pravastatine 20 mg	152	1 (0,7)	0

3.3. Conclusion

Dans ces essais de courte durée dont le critère de jugement principal est la diminution du LDL-cholestérol, la rosuvastatine s'est montrée, dose à dose, plus « puissante » que les autres statines. Cependant, l'efficacité de la rosuvastatine peut être considérée comme étant du même ordre que celle des autres statines, dès lors que celles-ci sont utilisées à posologie optimale.

Dans les essais contrôlés de courte durée, la tolérance générale de la rosuvastatine n'a pas été différente de celle des autres statines.

Une protéinurie a été détectée chez 0,2% des patients traités par 5 mg/j de rosuvastatine et chez moins de 1% des patients traités par 10 ou 20 mg/j. Elle a été spontanément réversible. Cependant on note son origine tubulaire et, à la différence des autres statines, son caractère dose-dépendant.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Cet avis concerne la spécialité CRESTOR 5 mg utilisé à la posologie de 5 mg/j. Pour la posologie de 10 mg/j (5 mg x 2), se reporter à l'avis du 2 février 2005.

4.1. Service médical rendu

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

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

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt en termes de santé publique :

En termes 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 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.

Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CRESTOR 5mg.

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.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'hypercholestérolémie devrait suivre les recommandations de l'AFSSAPS actuellement en vigueur. La conduite thérapeutique est guidée par des seuils de LDL-C variables selon le risque cardio-vasculaire global du patient

La prise en charge de l'hypercholestérolémie 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 débuté. Le choix des traitements porte sur les statines, les fibrates ou la colestyramine. Les statines sont des médicaments de première intention, en général bien tolérés et qui réduisent de manière importante le taux de LDL-C.

Lorsqu'un traitement par statine est nécessaire, le choix doit se porter en priorité sur l'une des statines ayant actuellement fait la démonstration de l'efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire (simvastatine, pravastatine, atorvastatine, fluvastatine).

4.4. Population cible

La population cible de CRESTOR 5 mg 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.

Selon les données du panel Thalès 2004, la population traitée par un hypolipémiant est estimée à 6,6 millions, dont 4,7 millions par une statine. Pour atteindre les objectifs thérapeutiques, une partie de cette population nécessite l'administration de dosages supérieurs à 5 mg de rosuvastatine.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, uniquement à la posologie quotidienne de 5 mg.

Cet avis ne concerne pas CRESTOR 5 mg à la posologie de 5 mg 2 fois par jour.

La Commission souhaite étendre aux patients traités par CRESTOR 5 mg l'étude demandée pour CRESTOR 10 et 20 mg.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%