

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2013

ZOCOR 20 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 28 (CIP : 34009 330 954 8 2)

Boîte de 28 (CIP : 34009 367 668 9 1)

Boîte de 84 (CIP : 34009 377 623 8 0)

Boîte de 90 (CIP : 34009 377 491 4 5)

Boîte de 50 (CIP : 34009 566 392 3 6)

ZOCOR 40 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 28 (CIP : 34009 356 190 5 1)

Boîte de 28 (CIP : 34009 361 106 9 4)

Boîte de 84 (CIP : 34009 377 625 0 2)

Boîte de 90 (CIP : 34009 377 492 0 6)

Boîte de 50 (CIP : 34009 564 623 8 4)

Boîte de 50 (CIP : 34009 563 037 8 6)

Laboratoire MSD

DCI	simvastatine
Code ATC (2012)	C10AA01 (Inhibiteur de l'HMG-CoA reductase - statine)
Motif de l'examen	Extension d'indication: extension de l'utilisation chez les enfants et adolescents, paragraphe posologie (modification des conditions d'inscription)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) : boîtes de 28, 84 et 90 Collectivités (CSP L.5123-2) : boîtes de 28, 50, 84 et 90
Indications concernées	<p>« Hypercholestérolémies</p> <p>Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.</p> <p>Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.</p> <p>Prévention cardiovasculaire</p> <p>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 l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs »</p>

SMR	Important chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémies familiales hétérozygotes,
ASMR	Chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, ZOCOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux alternatives disponibles (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine).
Place dans la stratégie thérapeutique	Ces spécialités sont des médicaments de 1 ^{ère} intention en cas d'échec des mesures hygiéno-diététique lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Allemagne)	<u>Date initiale</u> : (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur Royaume-Uni) ZOCOR 20 mg : 06/05/1988 ZOCOR 40 mg : 27/02/2001 <u>Date des modifications des conditions de prescription (utilisation pédiatrique)</u> : 04/08/2011	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	<u>2012</u> C C10 C10A C10AA C10AA01	Système cardiovasculaire Hypolipidémiants Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants Inhibiteur de l'HMG-CoA reductase simvastatine

02 CONTEXTE

Cette évaluation concerne une modification des conditions d'inscription (paragraphe posologie) autorisant l'utilisation de ZOCOR à la population pédiatrique, enfants et adolescents (garçons au stade II et plus de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins un an, âgés de 10 à 17 ans) dans les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes (HFHe).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Hypercholestérolémies

Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.

Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.

Prévention cardiovasculaire

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 l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« Utilisation chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 10 ans à 17 ans) »

Chez les enfants et les adolescents (garçons au stade II et plus de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins un an, âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale habituellement recommandée est de 10 mg en une prise par jour, à prendre le soir. Un régime hypocholestérolémiant standard doit être instauré chez les enfants et adolescents avant de commencer le traitement par simvastatine, ce régime doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement.

La posologie recommandée varie de 10 à 40 mg/jour, la dose maximale recommandée est de 40 mg/jour. Les doses doivent être adaptées en tenant compte de l'objectif thérapeutique préconisé dans les recommandations pour le traitement pédiatrique (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Les ajustements posologiques doivent être effectués à des intervalles de 4 semaines ou plus. L'expérience de la simvastatine chez les enfants pré-pubères est limitée. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Chez les enfants avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygotes, les besoins thérapeutiques sont globalement couverts par l'utilisation d'autres statines déjà disponibles sur le marché : atorvastatine (TAHOR), fluvastatine (FRACTAL, LESCOL), pravastatine (ELISOR, VASTEN et génériques) et rosuvastatine (CRESTOR).

Chez les patients pour lesquels un traitement par statines est contre-indiqué ou mal toléré, l'ézétimibe (EZETROL) peut être proposé.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Ce sont les autres statines qui peuvent être utilisées chez l'enfant de 10 à 17 ans :

NOM (DCI) Laboratoire	Données AMM	Etude	Date de l'avis SMR/ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Atorvastatine (TAHOR génériques) Pfizer	et <u>Paragraphe 4.2 Indication</u> « TAHOR [®] est indiqué en complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total, de LDL-cholestérol, d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante. »	Etude, contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle. N= 187 enfants avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou sévère Durée : 6 mois (+ 6 mois ouvert) Critère principal : variation des paramètres lipidiques (LDL-c, HDL-c, TG...),	21/11/2012 SMR important ASMR V / pravastatine, rosuvastatine.	Oui
Fluvastatine (FRACTAL, LESCOL)	<u>Paragraphe 4.3 Posologie</u> « Enfant et adolescent avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote »			Non déposé
Pravastatine (ELISOR, VASTEN génériques) BMS, Sanofi	et <u>Paragraphe 4.3 Posologie</u> « Enfants et adolescents (8-18 ans) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote »	Etude contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle. N= 214 enfants avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote Durée = 2 ans Critère principal : réduction LDL-c	21/06/2006 SMR important ASMR : NA	Oui
Rosuvastatine (CRESTOR) Astra-Zeneca	<u>Paragraphe 4.2 Indication</u> « 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	Etude, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle. N= 176 enfants et adolescents (10 à 17 ans) avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote Durée : 12 semaines (+ suivi ouvert 40 semaines) Critère principal : réduction LDL-c	6/10/2010 SMR important ASMR V / pravastatine	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Les enfants peuvent également être traités par d'autres hypocholestérolémiants et notamment l'ézétimibe (EZETROL).

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

« Les comparateurs les plus pertinents sont les autres statines disponibles sur la marché pouvant être administrées chez l'enfant de 10 à 17 ans : atorvastatine, fluvastatine, pravastatine et rosuvastatine ».

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier de demande de modification des conditions d'inscription repose sur :

- une étude de phase III (P163) qui a comparé la simvastatine au placebo chez 173 enfants de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) en termes de variation du taux de LDL-c après 24 semaines ; un suivi ouvert de 24 semaines était prévu,
- une revue de la littérature sur l'utilisation de la simvastatine dans la population pédiatrique avec hypercholestérolémie. Quatorze études ont été sélectionnées par le laboratoire ; seules les études réalisées spécifiquement avec la simvastatine chez des patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote seront résumées ci-après. Ne seront pas développées dans cet avis :
 - o les études disponibles uniquement sous forme d'abstract (Kubalska 2004, Raghuvier 2004, Kanani et al 2003, De Jongh 2002, Ducobu 1992, Dirisamer 2001, Stein 1989 et Arca 1990),
 - o les études réalisées dans des populations « Hors AMM » tel que le syndrome néphrotique (Coleman & Watson 1996 et Sanjad 1997).
 - o de même que les études non comparatives (Dirisamer 2003, Volhl 2002).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude P163

Méthode : étude de phase III, comparative simvastatine versus placebo, randomisée (3 :2) en double-aveugle réalisée chez 173 enfants et adolescents (10 à 17 ans) avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) suivis pendant 24 semaines (avec une phase de suivi ouverte de 24 mois supplémentaires).

Critères d'inclusion : patients de plus de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote et :

- 1,6 g/l < LDL-c < 4 g/l 1,9 g/l et un antécédent familial d'HF¹ chez un parent,
- un taux de TG ≤ 3,5 g/l,
- Garçon à un stade de Tanner ≥ 2,
- Filles réglées depuis au moins un an,
- Poids et taille compris entre le 10ème et le 95 ème percentile rapporté à l'âge, et poids > 32 kg.

Traitement :

- simvastatine, n= 106,
- placebo, n= 67.

Pendant les 8 premières semaines, les patients ont reçu 10 mg/j de simvastatine ; la posologie a été augmentée à 20 mg/j, puis à 40 mg/j (titration forcée).

¹ IDM, CABG, PTCA, angor stable ou instable, décès cardiaque avant 55 ans chez le père et 65 ans chez la mère.

Critères principaux de jugement : variation du taux de LDL-c après 24 semaines de traitement par rapport à l'inclusion

RESULTATS :

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 14,4 ans avec 30,4% des patients de moins de 14 ans dans le groupe placebo et de 14 avec 39,6% des patients de moins de 14 ans dans le groupe simvastatine.

Les taux de LDL-c à l'inclusion étaient de 203,8 [126,1 ; 337,5] mg/dl dans le groupe simvastatine et de 211,9 [135,8 ; 379,0] mg/dl dans le groupe placebo.

Après 24 semaines de traitement, une réduction significativement plus importante du taux de LDL-c a été observée dans le groupe simvastatine par rapport au placebo : -38,4 % (16) versus -1,2 (11) $p < 0,001$. Le taux moyen de LDL-c des patients du groupe simvastatine était de 124,9 (39,2) mg/dl et dans le groupe placebo de 207,8 (45,3) mg/dl.

Au cours d'une extension de 24 semaines, 144 patients ont poursuivi le traitement et ont reçu 40 mg de simvastatine ou un placebo ; les résultats observés chez ces patients ont été globalement maintenus après 6 mois de suivi en ouvert.

L'efficacité de la simvastatine en termes de morbi-mortalité n'a, à ce jour, pas été démontrée chez les enfants atteints d'HFHe. L'efficacité à long terme du traitement par la simvastatine administré dans l'enfance pour diminuer la morbidité et la mortalité à l'âge adulte ne peut donc pas être établie.

L'efficacité des doses supérieures à 40 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

7.1.2 Données issues de la revue de la littérature

Stefanutti 1999² :

Cette étude a comparé l'efficacité de la mise en place de règles hygiéno-diététiques (RHD) à l'association RHD + simvastatine 10 mg chez 16 enfants avec HFHe en termes de réduction des paramètres biologiques (LDL-c, TC, TG, HDL-c).

Les enfants ont été randomisés en deux groupes en fonction de leur âge, leur sexe, et leur IMC ; ainsi, la comparabilité des groupes en termes de taux de LDL-C à l'inclusion n'est pas assurée.

Après 12 mois de traitement une réduction significative des taux de LDL-c par rapport à l'état initial a été observé dans le groupe simvastatine : -24%, $p < 0,01$.

En l'absence de méthodologie et d'analyse statistique définie, compte-tenu de la non-comparabilité des groupes à l'inclusion et du faible effectif, ces résultats ne peuvent pas être pris en compte.

Couture 1998³ :

Cette étude a comparé l'efficacité de la simvastatine 20 mg au placebo chez 63 enfants avec HFHe en termes de réduction des paramètres biologiques (LDL-c, TC, TG, HDL-c). L'analyse de sous-groupes de patients en fonction du type de mutation du récepteur LDL était prévue.

Après 6 semaines de traitement, des réductions moyennes significativement plus importantes ont été observées dans le groupe simvastatine par rapport au placebo : -31 à -38% de réduction des taux de LDL-c (en fonction du type de mutation), $p < 0,001$.

² Stefanutti et al. Diet only and diet plus simvastatin in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood. *Drug Exptl Clin Res* 1999;25:23-8.

³ Couture et al. Association of Specific LDL Receptor Gene Mutations With Differential Plasma Lipoprotein Response to Simvastatin in Young French Canadians With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1007-1012.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

7.2.1 Dans les études cliniques

Etude P163 :

Dans cette étude, des événements indésirables ont été observés chez 93/106 (87,7%) des patients du groupe simvastatine et 57/69 (82,6%) des patients du groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment (>10%) observés ont été (groupe simvastatine versus groupe placebo) :

- céphalée : 34,9% versus 31,9%,
- infection des voies aériennes supérieures : 32,1% versus 42%,
- douleurs abdominales : 18,9 versus 14,5%,
- nausées : 16 versus 14,5%.

La sécurité des doses supérieures à 40 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

7.2.2 Données de pharmacovigilance

Analyse des cas entre 6 avril 1988 et le 5 octobre 2004 :

Au cours de cette période, 36 effets indésirables liés au traitement ont été observés chez les enfants de 10 à 17 ans :

- 13 concernaient une atteintes musculo-squelettique et/ou une élévation des CPK,
- 6 concernaient une élévation des ALAT/ASAT,
- 17 concernaient d'autres effets : toux, fièvre, céphalée...

Ces signalements n'ont pas mis en évidence d'effet nouveau de la simvastatine dans la population pédiatrique par rapport à ceux observés chez les adultes.

Analyse des cas entre le 5 octobre 2004 et le 5 avril 2010 :

Au cours de cette période, l'exposition des patients de moins de 18 ans est estimée à 27 625 937 patients années. Au total, chez les patients de moins de 18 ans, 43 événements indésirables ont été observés dont 19 graves : surdosage ou ingestion accidentel (12), augmentation des ALAT/ASAT (2), cystite interstitielle (1), spasmes musculaires (1), douleurs musculo-squelettiques (1), douleurs pelviennes (1), PTI (1).

Analyse des cas entre le 5 avril 2010 et le 3 juillet 2012 :

Au cours de cette période, l'exposition des patients (adultes et enfants) est estimée à 4 985 605 patients années. Au total, chez les patients de moins de 18 ans, 19 événements indésirables ont été observés dont 6 graves : rhabdomyolyse (2), ingestion accidentelle (1), augmentation des CPK (1), arythmie sinusale (1), douleur thoracique (1).

Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de ces spécialités.

7.2.3 Dans le RCP

Selon le RCP « Dans une étude de 48 semaines réalisée chez des enfants et des adolescents (garçons au stade II de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins un an) âgés de 10 à 17 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n=175), le profil de sécurité d'emploi et de tolérance du groupe traité par ZOCOR a généralement été comparable à celui du groupe recevant le placebo. Les effets à long terme sur le développement physique, intellectuel et sur la maturation sexuelle sont inconnus. Les données disponibles actuellement après un an de traitement sont insuffisantes. »

07.3 Résumé & discussion

Le dossier de demande d'extension d'indication à l'enfant de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote repose sur une étude de phase III (P163) qui a comparé la simvastatine au placebo et sur une revue de la littérature.

Données d'efficacité

Dans une étude (P163), randomisée, en double-aveugle chez 173 enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), après 24 semaines de traitement, la réduction du taux de LDL-c a été plus importante avec simvastatine qu'avec placebo : 124,9 (39,2) mg/dl vs 207,8 (45,3) mg/dl ; $p < 0,001$ soit une réduction relative de -38,4 % (16) versus -1,2 (11). Au cours de la phase d'extension de 24 semaines, réalisée chez 144 patients qui ont poursuivi le traitement et ont reçu 40 mg de simvastatine ou un placebo, ces résultats ont été maintenus de même que chez les patients suivis en ouvert pendant 6 mois supplémentaires.

Les données de la littérature semblent confirmer l'efficacité de la simvastatine sur la réduction des paramètres lipidiques chez les patients avec HFHe ; néanmoins, compte tenu de leur faiblesse méthodologique (faibles effectifs, absence d'analyse statistique, non comparabilité des groupes...), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Données de tolérance

Les événements plus fréquemment rapportés avec simvastatine qu'avec placebo ont été : céphalée (34,9% versus 31,9%), douleurs abdominales (18,9 versus 14,5%), et nausées (16 versus 14,5%).

L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée.

Selon le RCP, les effets à long terme sur le développement physique, intellectuel et sur la maturation sexuelle sont inconnus.

Données manquantes

L'effet de la simvastatine pas été étudiée

- versus les autres statines ayant l'AMM dans l'HF familiale hétérozygote chez l'enfant (rosuvastatine, pravastatine, atorvastatine, fluvastatine), en termes de morbi-mortalité chez les enfants atteints d'HFHe ,
- des doses supérieures à 40 mg par jour chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.
- en termes d'impact sur la croissance et la maturation sexuelle des enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. .

08 STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁴

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

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 générale, réservée aux formes familiales avec élévation importante du LDL-cholestérol. Les statines sont recommandées en première intention.

Place de la simvastatine :

Dans les études disponibles, l'efficacité de la simvastatine a été démontrée sur un critère biologique, la réduction du taux de LDL-c. Dans ce cadre, les patients de 10 à 17 ans avec HF familiale hétérozygote peuvent recevoir indifféremment la rosuvastatine (CRESTOR), la pravastatine (ELISOR, VASTEN et génériques), l'atorvastatine (TAHOR), la fluvastatine ou la simvastatine (ZOCOR).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie, et notamment les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, peuvent engager le pronostic vital.
- ▀ L'efficacité de la simvastatine chez les enfants et adolescents avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote, n'a été démontrée que sur la réduction du taux de LDL-c sans donnée de morbi-mortalité.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques dans cette indication, l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine .
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de 1^{ère} intention en cas d'échec des mesures hygiéno-diététique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZOCOR est important dans la population des enfants et adolescents (garçons au stade II et plus de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins un an, âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

⁴ « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique » recommandations Afssaps 2005.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la population des enfants et adolescents (garçons au stade II et plus de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins un an, âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

► Taux de remboursement proposé : 65%

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, ZOCOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux alternatives disponibles (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine).

09.3 Population cible

La population cible de ZOCOR dans cette nouvelle population correspond aux enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Elle peut être estimée à partir des éléments suivants : la prévalence des formes hétérozygotes des hypercholestérolémies monogéniques à expression pédiatrique est estimée à 1/500⁵ dont environ 50 % sont susceptibles d'être traités soit environ 5 500 enfants et adolescents en France⁶.

La population cible de ZOCOR 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 estimée à environ 5 500.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Boîtes de 90 : adaptées aux conditions de prescription trimestrielles.

Boîtes de 50 : adaptées à la prescription à l'hôpital.

Boîtes de 28 et 84 : non adaptées aux conditions de prescriptions. 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.

⁵ Girardet JP. [Management of children with hypercholesterolemia]. Arch Pediatr. 2006;13:104-110

⁶ Population des 11-17 ans en France au 1 janvier 2010 : 5 477 559 (Source : <http://www.insee.fr>)

Annexe 1

Classification de Tanner (Stades de développement pubertaire)

FILLES Développement mammaire		Pilosité pubienne	
S1	Pas de tissu glandulaire.	P1	Pas de pilosité.
S2	Tissu glandulaire palpable.	P2	Quelques poils fins le long des grandes lèvres.
S3	Augmentation de la taille des seins ; Profil arrondi de l'aréole et du mamelon.	P3	Poils pubiens plus pigmentés.
S4	Augmentation de la taille des seins ; Mamelon surélevé par rapport au sein.	P4	Poils plus durs, recouvrant le mont de vénus.
S5	Augmentation de la taille des seins; profil arrondi de l'aréole et du mamelon.	P5	Poils de type adulte, s'étendant vers les cuisses.

GARCONS Testicules		Pilosité pubienne	
T1	< 2,5 cm	P1	Pas de pilosité.
T2	Augmentation des testicules > 2,5 cm ; Amincissement du scrotum.	P2	Quelques poils sur le scrotum.
T3	3,0 à 3,5 cm ; Epaississement du pénis.	P3	Poils plus pigmentés, contournés sur le pubis.
T4	3,5 à 4 cm.	P4	Poils plus durs sur le pubis.
T5	> 4 cm ; Taille adulte du pénis.	P5	Pilosité de type adulte, s'étendant vers les cuisses et la paroi abdominale.