

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 avril 2016

Date d'examen par la Commission : 6 avril 2016

ézétimibe

EZETROL 10 mg, comprimé sous plaquettes thermoformées

B/28 (CIP : 34009 362 270 7 1)

B/90 (CIP : 34009 391 700 6 0)

B/50 (CIP : 34009 564 349 3 0)

EZETROL 10 mg, comprimé sous plaquettes thermoformées unidose

B/50 (CIP : 34009 568 109 7 0)

EZETROL 10 mg, comprimé sous plaquettes pelables unidoses

B/28 (CIP : 34009 362 269 9 9)

B/50 (CIP : 34009 564 348 7 9)

EZETROL 10 mg, comprimé sous plaquettes

B/30 (CIP : 34009 373 605 5 5)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	C10AX09 (autre agent hypolipémiant)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP (posologie adaptée chez les enfants de 6 à 17 ans).
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Hypercholestérolémie primaire EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.</p> <p>EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.</p>

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

EZETROL en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérese des LDL).

Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)

EZETROL est indiqué comme traitement adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote.

Aucun effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a encore été démontré ».

SMR	Important
ASMR	L'intégration des enfants de 6 à 17 ans dans l'AMM d'EZETROL (rubrique posologie) n'est pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission en termes d'ASMR.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Allemagne) : 11 juin 2003 Extension pédiatrique (rubrique posologie) : 23 mai 2012 et 11 juillet 2014 L'AMM est associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à l'accord préalable du service contrôle médical (Journal officiel du 23/09/2014).
Classification ATC	2015 C Système cardiovasculaire C10 Hypolipémiants C10A Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AX Autres hypolipémiants C10AX09 Ezétimibe

02 CONTEXTE

La présente demande concerne une modification des conditions d'inscription permettant l'utilisation d'EZETROL (ézétimibe) chez les enfants de 6 à 17 ans (modifications entérinées dans le paragraphe "posologie" du RCP en date du 23 mai 2012 et du 11 juillet 2014).

Pour rappel, lors du dépôt du dernier dossier de renouvellement d'inscription de leur spécialité EZETROL en date du 24 septembre 2014 mis à jour le 26 juin 2015, le laboratoire avait fait part, conformément à l'article R. 163-4 du code de la sécurité sociale, de cette modification de la rubrique posologie du RCP sans demande particulière associée concernant la population pédiatrique. Aussi, compte tenu de l'ensemble des éléments disponibles, la Commission a rendu un avis en date du 25 novembre 2015 maintenant les conditions de remboursement précédentes.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Hypercholestérolémie primaire

EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.

EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

EZETROL en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérese des LDL).

Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)

EZETROL est indiqué comme traitement adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote.

Aucun effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a encore été démontré ».

04 POSOLOGIE

Seules les parties concernées par cette demande sont reprises ci-dessous :

« **Utilisation chez l'enfant**

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un spécialiste.

Enfants et adolescents ≥ 10 ans (puberté : garçons = stade II et plus selon l'échelle de Tanner ; jeunes filles = 1 an au moins après l'apparition des premières règles) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP). L'expérience clinique chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) est cependant limitée.

Quand EZETROL est co-administré avec une statine, se conformer aux indications de posologie de la statine chez les enfants.

Enfants > 6 ans et < 10 ans : les données de sécurité d'emploi et d'efficacité sont limitées dans cette tranche d'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Enfants < 6 ans : les données sur l'utilisation d'EZETROL dans cette tranche d'âge ne sont pas disponibles. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

05.1 Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie et les dyslipidémies peuvent entraîner des complications cérébro ou cardiovasculaires et conduire au décès des patients.

Chez la majorité des patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (la diminution de la consommation de graisses, l'exercice physique et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme) n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des 5 statines (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes.

Chez les patients non contrôlés malgré une prise régulière à une posologie appropriée de statines, des associations d'hypocholestérolémiantes peuvent être proposées : statine + ézétimibe ou statine + colestyramine.

Chez les patients dyslipidémiques et chez lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix entre trois médicaments chez les adultes : les fibrates, la colestyramine, l'ézétimibe. Seul l'ézétimibe

05.2 Hypercholestérolémies familiales

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie de transmission autosomique dominante caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-cholestérol (LDL-c) circulant.

La forme homozygote (HFHo), très rare (prévalence de 1/1 million) et sévère, est caractérisée par la présence, dès l'enfance, de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes cutanés et/ou tendineux), de taux de LDL-cholestérol $>3,30$ g/L et d'artériopathie.

Le risque de survenue de maladie cardiovasculaire et d'événement coronaire prématuré est élevé la plupart des patients avec HFHo auront un accident coronaire avant l'âge de 30 ans. Leur risque de mort subite avant 40 ans est multiplié par 50 par comparaison à la population générale. L'hypercholestérolémie familiale sévère est prise en charge dans des centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme.

La forme hétérozygote (HFHe) (prévalence 1/500) est souvent silencieuse mais identifiée, quel que soit l'âge, par un bilan lipidique complet et des « scores diagnostiques » basés sur l'histoire familiale (3 générations ou plus) ou personnelle de coronaropathie, de dépôts extravasculaires et d'hypercholestérolémie élevée, isolée et peu sensible au régime. Les patients avec HFHe ont à long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires ; sans traitement, environ 50 % des hommes et au moins 30 % des femmes avec HF auront un événement coronarien, mortel ou non, avant 50 et 60 ans, respectivement.

Le diagnostic individuel de l'hypercholestérolémie familiale est la première étape de l'exploration et de la prise en charge d'une famille à haut risque de maladie cardiovasculaire. Il doit être évoqué devant des concentrations élevées de LDL-c, la notion de parents porteurs d'une HF, la présence de dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) et la notion d'accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

Ce diagnostic doit être le plus précoce possible, à la phase silencieuse et réversible de la maladie artérielle. Ainsi, le dépistage en cascade (recherche de la maladie pour la famille d'un patient atteint) de l'HF doit être fortement encouragé et réalisé chez tous les parents du premier degré de patients avec HF diagnostiquée.

Le pronostic est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-c et de son exposition artérielle permanente à un excès fixe de LDL-c depuis la naissance.

La sitostérolémie (ou phytostérolémie) est une maladie génétique extrêmement rare, due à la dérégulation de l'absorption de cholestérol et à l'accumulation de stérols, notamment d'origine végétale. Cliniquement, elle se caractérise par l'apparition de xanthomes, une maladie coronarienne d'apparition précoce, une anémie hémolytique et/ou une hépatopathie. La mutation d'un des deux gènes, ABCG5 et ABCG8 du locus STSL est associée à la maladie.

L'objectif du traitement des hypercholestérolémies familiales est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires. La prise en charge repose sur la prescription d'hypolipémiants ; les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs, être associées, chez les adultes à l'ézétimibe ou la cholestyramine ou le lomitapide (HFo seulement). Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées.

La prise en charge médicamenteuse doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques.

Dans la population pédiatrique, toutes les statines peuvent être utilisées (à partir de 10 ans), en ce qui concerne les traitements à utiliser en cas d'échec ou d'intolérance aux statines, seul l'ézétimibe peut être utilisé et dispose de données cliniques.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Dans l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez les patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ou chez lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré, il n'existe pas d'alternative thérapeutique pouvant être utilisées chez les enfants de 6 ans et plus.

De même, dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes et les sitostérolémies il n'existe pas d'alternative thérapeutique pouvant être utilisée chez les enfants de 6 ans et plus.

06.2 Autres technologies de santé

Chez les patients avec hypercholestérolémie familiale homozygote, une aphérèse du LDL-c, en association aux médicaments, peut également être proposée chez certains patients.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent chez les patients de 6 ans et plus.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui	Toutes les indications de l'AMM à l'exception de la population pédiatrique (données pédiatriques non soumises)
Espagne	Oui	Toutes les indications de l'AMM y compris la population pédiatrique
Allemagne	Oui	Toutes les indications de l'AMM y compris la population pédiatrique
Italie	Oui	Remboursement dans une population limitée : <ul style="list-style-type: none">Après échec de la diététique, en seconde ligne en association aux statines, chez les patients avec hypercholestérolémies primaire ou mixte à haut risque cardiovasculaire (5% score<10%, LDL-c < 100) ou à très haut risqué CV (score≥10%, LDL <70)en seconde ligne en association aux statines, chez les patients avec hypercholestérolémies familiales ; en monothérapie lorsque les statines sont mal toléréesEn première intention, en association à la simvastatine chez les patients avec hypercholestérolémie associée à une atteinte modérée à sévère de la fonction rénale (LDL-C≥130 mg/dL)Hypercholestérolémies secondaires à l'utilisation de certains médicaments ; en monothérapie lorsque les statines sont mal tolérées.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	26/11/2003 Inscription
Indications	<p><u>Hypercholestérolémie primaire</u> EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.</p> <p><u>Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)</u> EZETROL en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL).</p> <p><u>Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)</u> EZETROL est indiqué comme traitement adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote. Des études démontrant l'efficacité d'EZETROL dans la prévention des complications de l'athérosclérose ne sont pas encore terminées.</p>
SMR	Le service médical rendu par cette spécialité est important.
ASMR	<p>Chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire et qui ne sont pas contrôlés par une statine seule : ASMR III pour meilleure tolérance, par rapport à la colestyramine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré : ASMR III par rapport à la colestyramine. - En association avec une statine, en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote : ASMR III par rapport à la colestyramine - En cas de sitostérolémie homozygote : ASMR II
Etudes demandées	<p>La Commission souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi des patients concernant notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les conditions de prescription, les indications et les traitements associés - l'atteinte des objectifs thérapeutiques

Date de l'avis (motif de la demande)	27/05/2009 Renouvellement d'inscription et réévaluation
Indications	Cf. ci-dessus
SMR	Le service médical rendu par cette spécialité est important.
ASMR	<p>Chez les patients avec une hypercholestérolémie primaire qui ne sont pas contrôlés par une statine seule, EZETROL en association aux statines, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.</p> <p>Chez les patients avec une hypercholestérolémie primaire pour lesquels un traitement par statine est contre-indiqué ou mal toléré, en l'absence de données de morbi-mortalité, EZETROL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.</p> <p>En cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote, EZETROL, en association avec une statine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la colestyramine.</p> <p>En cas de sitostérolémie homozygote, EZETROL apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II).</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	25/11/2015 Renouvellement d'inscription
Indications	<p>« Hypercholestérolémie primaire EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.</p> <p>EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.</p> <p>Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) EZETROL en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL).</p> <p>Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie) EZETROL est indiqué comme traitement adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote.</p> <p>Aucun effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a encore été démontré.</p>
SMR	Le service médical rendu par cette spécialité est important.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a soumis 2 études de phase III réalisées chez l'enfant :

- L'étude P02579¹ dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'ézétimibe 10 mg en association la simvastatine 10, 20 ou 40 mg par rapport à la simvastatine seule en termes de réduction du LDL-c à 6 semaines chez 247 adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe).
- l'étude P170/P05522² dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'ézétimibe au placebo en termes de réduction des taux de LDL-c à 12 semaines chez 138 enfants de 6 à 10 ans avec hypercholestérolémie primaire (familiale ou non).

Le laboratoire précise que ces études ont été réalisées conformément au plan d'investigation pédiatrique et que le comité des médicaments pédiatriques n'a pas requis d'étude spécifique chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ou de sitostérolémie.

Il rappelle que deux études précédemment déposées et analysées par la Commission (avis du 26/11/2003) ont évaluées ces deux indications et avaient inclus des patients pédiatriques :

- L'étude P0417 dans l'HFHo réalisée chez 48 patients dont 7 enfants de 10 à 17 ans,
- L'étude P02243/P02257 dans la sitostérolémie, réalisée chez 37 patients dont 5 patients de 10 à 17 ans.

Si les résultats de ces études semblent indiquer que l'efficacité de l'ézétimibe n'est pas différente chez les adultes et les enfants, dans la mesure où les patients n'ont pas été stratifiés *a priori* en fonction de l'âge. Les résultats de ces 2 études sont purement exploratoires.

¹ Van der Graaf A et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2008;52:1421-9.

² Kusters DM et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. J Pediatr. 2015;166:1377-84.

09.1 Efficacité

9.1.1 Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (étude P02579¹)

Méthode : étude de phase III, comparative ézétimibe 10 mg/ jour en association avec simvastatine 10 mg/jour, 20 mg/jour ou 40 mg par jour versus simvastatine seule, randomisée en double-aveugle réalisée chez 247 enfants et adolescents (10 à 17 ans) avec HF hétérozygote confirmée génétiquement suivis pendant 6 semaines (période 1, objectif principal).

Une deuxième période d'étude de 27 semaines était prévue et consistait à traiter tous les patients avec une association d'ézétimibe 10 mg/j + simvastatine 40 mg par jour ou simvastatine 40 mg/jour en monothérapie. Une troisième période ouverte de 20 semaines a suivi les patients qui étaient tous traités par une association, la dose de simvastatine étant adaptée par l'investigateur (résultats non présentés compte tenu de l'adaptation des doses de simvastatine qui rendent l'interprétation difficile).

Critères d'inclusion : patients âgés de 10 à 17 ans avec un stade de Tanner \geq II, un poids \geq 40 kg et 10^{ème} percentile du poids standard (les filles devaient être pubères) et avec au moins l'un des critères suivants :

- une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée par un diagnostic génétique et caractérisée par :
 - o un taux de LDL-c compris entre 1,59 g/l (4,1 mmol/l) et 4,00 g/l (10,3 mmol/l),
 - o un taux de LDL-c compris entre 1,59 g/l (4,1 mmol/l) et 4,00 g/l (10,3 mmol/l) avec au moins un parent biologique présentant une HeFH confirmée par un diagnostic génétique et un historique de taux de LDL-c $>$ 1,59 g/l (4,1 mmol/l) sans traitement.
 - o un taux de LDL-c compris entre 1,59g/l (4,1 mmol/l) et 4,00 g/l (10,3 mmol/l) avec au moins un parent biologique avec un taux de LDL-c \geq 2,10 g/l (5,4 mmol/l) sans traitement, non associé à une affection connue pour provoquer une hypercholestérolémie secondaire.
 - o un taux de LDL-c compris entre 1,89 g/l (4,9 mmol/l) à 4,00 g/l (10,3 mmol/l) avec des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie à transmission autosomique dominante
 - o un taux de LDL-c compris entre 1,59 g/l (4,1 mmol/l) à 4,00 g/l (10,3 mmol/l) avec un xanthome tendineux, n'étant pas associé à une maladie connue pour provoquer une hypercholestérolémie secondaire.
- un taux de TG plasmatiques à jeun \leq 3,50 g/l (\leq 3,99 mmol/l) aux visites 1 et 2
- Les résultats de : numération formule sanguine, analyses biochimiques du sang et analyses urinaires devaient être compris dans les valeurs normales ou cliniquement acceptables selon les investigateurs, à l'exception des paramètres suivants :
 - o les ALAT et ASAT devaient être \leq 1,5 fois la valeur limite supérieure de la normale
 - o les CPK devaient être \leq 1,5 fois la valeur limite supérieure de la normale.

Traitements :

- Ezétimibe 10 mg + simvastatine 10 mg, n=43,
- Ezétimibe 10 mg + simvastatine 20 mg, n=40,
- Ezétimibe 10 mg + simvastatine 40 mg, n=43,
- Placebo + simvastatine 10 mg, n=40,
- Placebo + simvastatine 20 mg, n=40,
- Placebo + simvastatine 40 mg, n=42,

Au cours des 5 semaines précédant la randomisation, les patients ont été sevrés de leur traitement et traités par placebo avec un régime conservé.

Critère principal de jugement : pourcentage de variation des taux de LDL-c après 6 semaines de traitement (période 1) par rapport à l'inclusion. La comparaison a été effectuée sur les résultats groupés des associations ézétimibe + simvastatine versus simvastatine seule.

Critère secondaire, notamment : pourcentage de variation des taux de LDL-c après 33 semaines de traitement (période 2).

RESULTATS :

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de $14 \pm 1,9$ an dans les groupes ézétimibe + simvastatine et de $14,3 \pm 1,8$ an dans les groupes simvastatine.

Les taux de LDL-c moyen à l'inclusion étaient de $225,36 \pm 3,80$ mg/dl les groupes ézétimibe + simvastatine et de $219,41 \pm 3,90$ mg/dl dans les groupes simvastatine.

Après 6 semaines de traitement, une réduction significativement plus importante du taux de LDL-c a été observée dans les groupes ézétimibe + simvastatine par rapport à la simvastatine seule : $-49,45\% \pm 1,19$ versus $-34,43\% \pm 1,22$, différence $-15,03\%$ IC 95% $[-18,36 ; -11,70]$, $p < 0,01$.

A 33 semaines, ces résultats ont été globalement maintenus, sachant que les doses de simvastatine ont été augmentée à 40 mg/jour chez 2/3 des patients préalablement traités par 10 ou 20 mg/jour : $-53,99\% \pm 1,41$ dans le groupe ézétimibe 10 mg + simvastatine 40 mg versus $-38,14\% \pm 1,43$ dans le groupe simvastatine 40 mg, différence $-15,85\%$ IC 95% $[-19,78 ; -11,91]$, $p < 0,01$.

9.1.2 Hypercholestérolémie primaire, familiale ou non (étude P170/P05522²)

Méthode : étude de phase III, comparative ézétimibe 10 mg/ jour versus placebo (2 :1), randomisée en double-aveugle réalisée chez 138 enfants de 6 à 10 ans avec hypercholestérolémie primaire (familiale ou non) suivis pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion : patients âgés de 6 à 10 ans avec une hypercholestérolémie primaire (familiale ou non) malgré un régime bien suivi pendant 3 mois avec des TG > 3g/l et une créatinine plasmatique ≥ 2 mg/dl.

Les patients étaient considérés comme ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote si : leur taux de LDL-c était compris entre 1,59 g/l (4,1 mmol/l) et 4,00 g/l (10,3 mmol/l),

- le taux de LDL-c était compris entre 1,59 g/l (4,1 mmol/l) et 4,00 g/l (10,3 mmol/l) avec au moins un parent biologique présentant une HeFH confirmée par un diagnostic génétique et un historique de taux de LDL-c > 1,59 g/l (4,1 mmol/l) sans traitement.
- le taux de LDL-c était compris entre 1,59 g/l (4,1 mmol/l) et 4,00 g/l (10,3 mmol/l) avec au moins un parent biologique avec un taux de LDL-c $\geq 2,10$ g/l (5,4 mmol/l) sans traitement, non associé à une affection connue pour provoquer une hypercholestérolémie secondaire.
- le taux de LDL-c était compris entre 1,59 g/l (4,1 mmol/l) à 4,00 g/l (10,3 mmol/l) avec un xanthome tendineux, n'étant pas associé à une maladie connue pour provoquer une hypercholestérolémie secondaire.
- le taux de LDL-c était compris entre 1,89 g/l (4,9 mmol/l) à 4,00 g/l (10,3 mmol/l) avec des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie à transmission autosomique dominante.

Les patients étaient considérés comme ayant une hypercholestérolémie non familiale si un taux de LDL-c était compris entre 1,59 g/l (4,1 mmol/l) et 4,00 g/l (10,3 mmol/l).

Les résultats des analyses de laboratoire des patients (numération formule sanguine, analyses biochimiques du sang et analyses urinaires) devaient être compris dans les valeurs normales ou cliniquement acceptables selon les investigateurs, à l'exception des paramètres suivants :

- les ALAT et ASAT devaient être $\leq 1,5$ fois la valeur limite supérieure de la normale
- les CPK devaient être $\leq 1,5$ fois la valeur limite supérieure de la normale

Traitement :

- Ezétimibe 10 mg/jour, n=93,
- Placebo, n=45.

Au cours des 13 semaines précédant la randomisation, les patients ont été sevrés de leur traitement et traités pendant 5 semaines par placebo avec un régime conservé.

Critère principal de jugement : pourcentage de variation des taux de LDL-c après 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

RESULTATS :

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 8,2 ans \pm 1,7 dans le groupe ézétimibe et de 8,5 ans \pm 1,6 dans le groupe placebo. Les taux de LDL-c moyen à l'inclusion étaient de 2,32 \pm 0,5 g/l dans le groupe ézétimibe et de 2,19 \pm 0,46 g/l dans le groupe placebo. Dans 90,6% des cas, l'hypercholestérolémie était familiale (HFHe).

Après 12 semaines de traitement, une réduction significativement plus importante du taux de LDL-c a été observée dans le groupe ézétimibe par rapport au placebo : -27,7% [-30,80 ; -24,69] versus -0,95% [-4,94 ; 3,04], différence -26,74% [-30,80 ; -22,69], $p < 0,001$.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude P02579, à 6 semaines, 13/126 (10,3%) patients traités par l'association ézétimibe + simvastatine et 15/122 (12,3%) patients traités par simvastatine seule ont présenté des effets indésirables. Les plus fréquents ont été :

- Elévation des ALAT : 2 patients versus 0,
- Elévation des CPK : 3 patients versus 0,
- Myalgies : 2 patients versus 0.

A 33 semaines, 21% des patients du groupe ézétimibe + simvastatine 40 mg et 13 du groupe simvastatine 40 mg ont présenté des effets indésirables. Les plus fréquents ont été :

- Elévation des ALAT : 3% versus 2%,
- Elévation des CPK : 3 % versus 1%,
- Myalgies : 2 patients versus 0.

Dans l'étude P170/05522, 5/92 (5,4%) patients traités par ézétimibe et 6/45 (13,3%) patients traités par placebo ont présenté des effets indésirables. Les plus fréquents ont été :

- Elévation des ALAT : 1 patient versus 0,
- Affections cutanées : 2 patients versus 1.

9.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP : « L'efficacité et la sécurité d'emploi d'EZETROL chez les enfants âgés de 6 ans à 10 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non-familiale ont été évaluées dans un essai clinique contrôlé versus placebo pendant une durée de 12 semaines. Les effets de l'ézétimibe sur une période de plus de 12 semaines de traitement n'ont pas été étudiés dans cette tranche d'âge (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP).

EZETROL n'a pas été étudié chez des patients âgés de moins de 6 ans (voir rubriques 4.2 et 4.8 du RCP).

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'EZETROL, en association avec la simvastatine, ont été évaluées dans un essai clinique contrôlé, réalisé chez des patients âgés de 10 à 17 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote : des adolescents (présentant un stade II pubertaire ou plus selon l'échelle de Tanner) et des adolescentes (1 an au moins après l'apparition des premières règles). Dans cette étude contrôlée, aucun effet n'a été décelé sur la croissance ou la maturité sexuelle des adolescents garçons ou filles, ni sur la longueur du cycle menstruel des filles.

Cependant, les effets de l'ézétimibe sur la croissance ou la maturité sexuelle n'ont pas été étudiés au-delà de 33 semaines de traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8 du RCP).

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'EZETROL administré en association avec des doses de plus de 40 mg de simvastatine par jour n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de 10 à 17 ans.

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'EZETROL administré en association avec la simvastatine n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 10 ans (voir rubriques 4.2 et 4.8 du RCP).

Chez des patients de moins de 17 ans, l'efficacité à long terme du traitement par EZETROL afin de diminuer la morbi-mortalité à l'âge adulte n'a pas été étudiée. »

9.2.3 Données issues du PGR

Le PGR mentionne les risques suivants :

	PGR initial (25 juin 2008)	PGR en vigueur (31 décembre 2012)
Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Rhabdomyolyse/myopathie - Réactions d'hypersensibilité - Interaction avec la warfarine, un autre anticoagulant coumarinique ou la fluindione - Interaction avec la cyclosporine 	<ul style="list-style-type: none"> - Rhabdomyolyse/myopathie - Réactions d'hypersensibilité - Interaction avec la warfarine, un autre anticoagulant coumarinique ou la fluindione - Interaction avec la cyclosporine - Anomalies de la fonction hépatique
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalies de la fonction hépatique - Pancréatite - Cholécystite/cholélithiase 	<ul style="list-style-type: none"> - Cholécystite/cholélithiase - Pancréatite - Cancer
Informations importantes manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition durant la grossesse et l'allaitement - Utilisation chez l'enfant de moins de 10 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition durant la grossesse et l'allaitement - Utilisation chez l'enfant (expérience limitée chez l'enfant de 10 à 17 ans au-delà de 1 an de traitement et chez l'enfant de 6 à 10 ans au-delà de 12 semaines, aucune expérience clinique chez l'enfant de moins de 6 ans)

09.3 Résumé & discussion

La demande repose sur 2 études de phase III réalisées chez l'enfant de 6 à 17 ans avec HFHe ou hypercholestérolémie primaire. Aucune étude spécifique chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ou de sitostérolémie n'a été réalisée.

Principales données d'efficacité

Dans l'étude P02579 dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'ézétimibe 10 mg en association la simvastatine 10, 20 ou 40 mg par rapport à la simvastatine seule en termes de réduction du LDL-c à 6 semaines chez 247 adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), après 6 semaines de traitement, une réduction significativement plus importante du taux de LDL-c a été observée dans les groupes ézétimibe + simvastatine par rapport à la simvastatine seule : $-49,45\% \pm 1,19$ versus $-34,43\% \pm 1,22$, différence $-15,03\%$ IC 95% $[-18,36 ; -11,70]$, $p < 0,01$.

A 33 semaines, ces résultats ont été globalement maintenus, sachant que les doses de simvastatine ont été augmentées à 40 mg/jour chez 2/3 des patients préalablement traités par 10 ou 20 mg/jour : $-53,99\% \pm 1,41$ dans le groupe ézétimibe 10 mg + simvastatine 40 mg versus $-38,14\% \pm 1,43$ dans le groupe simvastatine 40 mg, différence $-15,85\%$ IC 95% $[-19,78 ; -11,91]$, $p < 0,01$.

Dans l'étude P170/P05522 dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'ézétimibe au placebo en termes de réduction des taux de LDL-c à 12 semaines chez 138 enfants de 6 à 10 ans avec hypercholestérolémie primaire (familiale ou non), après 12 semaines de traitement, une réduction significativement plus importante du taux de LDL-c a été observée dans le groupe ézétimibe par

rapport au placebo : -27,7% [-30,80 ; -24,69] versus -0,95% [-4,94 ; 3,04], différence -26,74% [-30,80 ; -22,69], $p < 0,001$.

Dans les indications HFHo et sitostérolémie, aucune étude spécifique chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans. Néanmoins, les études précédemment déposées et analysées par la commission (avis du 26/11/2003) ont évaluées ces deux indications et avaient inclus des patients pédiatriques :

- L'étude dans l'HFHo réalisée chez 48 patients dont 7 enfants de 10 à 17 ans,
- L'étude dans la sitostérolémie, réalisée chez 37 patients dont 5 patients de 10 à 17 ans.

Si les résultats de ces études semblent indiquer que l'efficacité de l'ézétimibe ne soit pas différente chez les adultes et les enfants, dans la mesure où les patients n'ont pas été stratifiés *a priori* en fonction de l'âge, les résultats sont purement exploratoires.

Principales données de tolérance

Selon le RCP, les effets de l'ézétimibe sur une période de plus de 12 semaines de traitement n'ont pas été étudiés chez les patients de 6 à 10 ans. EZETROL n'a pas été étudié chez des patients âgés de moins de 6 ans (voir rubriques 4.2 et 4.8 du RCP).

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'EZETROL, en association avec la simvastatine, ont été évaluées chez des patients âgés de 10 à 17 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Dans cette étude contrôlée, aucun effet n'a été décelé sur la croissance ou la maturité sexuelle des adolescents garçons ou filles, ni sur la longueur du cycle menstruel des filles.

Discussion

L'efficacité de l'ézétimibe en association avec la simvastatine a été démontrée en termes de réduction des taux de LDL-c chez des enfants de 10 à 17 ans avec HFHe. De même, l'efficacité de l'ézétimibe a été démontrée en termes de réduction des taux de LDL-c chez des enfants de 6 à 10 ans avec hypercholestérolémie primaire majoritairement familiale.

Dans ces études, les patients inclus n'étaient pas non contrôlés ou intolérants aux statines, ce qui n'est pas conforme au libellé d'AMM.

Il n'existe, à ce jour, pas de donnée d'efficacité à long terme permettant de justifier d'une diminution de la morbi-mortalité à l'âge adulte des patients traités pendant l'enfance.

En l'absence d'études spécifiques chez les patients avec HFHo ou sitostérolémie, l'efficacité de l'ézétimibe chez les enfants atteints de ces deux pathologies ne peut être clairement établie.

09.4 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours dans la population pédiatrique.

Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

Chez la majorité des patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (la diminution de la consommation de graisses, l'exercice physique et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme) n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des 5 statines actuellement disponibles (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) et qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes.

Chez les patients adultes non contrôlés malgré une prise régulière à une posologie appropriée de statines, des associations d'hypocholestérolémiants peuvent être proposées : statine + ézétimibe ou statine + colestyramine. Il n'existe pas de donnée pour la colestyramine chez l'enfant.

Chez les adultes dyslipidémiques et chez lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix entre trois médicaments : les fibrates, la colestyramine, l'ézétimibe. Seul l'ézétimibe dispose de données chez l'enfant.

Place d'EZETROL dans la stratégie thérapeutique :

L'efficacité d'EZETROL a été démontrée chez des enfants de 6 à 17 ans uniquement en termes de réductions du LDL-c. Il n'existe, à ce jour, pas de donnée d'efficacité à long terme permettant de justifier d'une diminution de la morbi-mortalité à l'âge adulte des patients traités pendant l'enfance.

Hypercholestérolémie familiale homozygote et sitostérolémie

L'hypercholestérolémie familiale homozygote et les sitostérolémies familiales sont prises en charge dans les centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme. Le pronostic est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-c et de son exposition artérielle permanente à un excès fixe de LDLc depuis la naissance.

L'objectif du traitement est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires.

La prise en charge repose sur la prescription d'hypolipémiants ; les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteintes des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou la colestyramine (non recommandée chez l'enfant). Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées. La prise en charge médicamenteuse doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques.

Place d'EZETROL dans la stratégie thérapeutique :

Chez les enfants à partir de 6 ans et les adolescents atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée ou intolérants aux statines, il n'existe pas d'étude spécifique démontrant l'efficacité du traitement.

Néanmoins, l'étude dans l'HFHo réalisée chez 48 patients précédemment déposée et analysée par la commission (avis du 26/11/2003) avait inclus des 7 patients pédiatriques de 10 à 17 ans.

Si les résultats de cette étude semble indiquer que l'efficacité de l'ézétimibe ne soit pas différente chez les adultes et les enfants, dans la mesure où les patients n'ont pas été stratifiés *a priori* en fonction de l'âge, les résultats sont purement exploratoires.

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

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Hypercholestérolémies primaires et dyslipidémie mixtes

► Les affections cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies et les dyslipidémies mixtes peuvent engager le pronostic vital.

► Chez la majorité des enfants présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des statines actuellement disponibles (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine et simvastatine). Chez les patients non contrôlés ou intolérants aux statines, l'ézétimibe en association à la simvastatine ou en monothérapie a démontré son efficacité chez les enfants de 10 à 17 ans en termes de réduction des taux de LDL-c mais il n'existe, à ce jour, pas de donnée d'efficacité à long terme permettant de justifier d'une diminution de la morbi-mortalité à l'âge adulte des patients traités pendant l'enfance. Les données d'efficacité et de tolérance sont limitées chez les enfants de 6 à 10 ans (cf. paragraphe 5.1 et 5.2 du RCP). Son rapport efficacité / effets indésirables est important.

► Les spécialités EZETROL (ézétimibe) entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

► Les spécialités EZETROL (ézétimibe) sont des médicaments de deuxième intention qui doivent être réservées aux enfants de 6 à 17 ans et plus non contrôlés ou intolérants aux statines.

► Il n'existe pas d'alternative disponible chez les enfants de 6 à 17 ans.

► Intérêt de santé publique :

Malgré le poids majeur sur la santé publique des maladies cardio- et cérébro-vasculaires en France, le poids de ces affections susceptibles d'être associée à l'hypercholestérolémie primaire chez l'enfant de plus de 6 ans est faible (< 3 000 DALYs en Zone euro A).

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cette maladie ainsi que la mise à disposition de médicaments pédiatriques constituent des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies³.

Au vu des données disponibles portant sur la baisse du taux de LDL-c (critère intermédiaire), l'impact du traitement par ézétimibe sur la morbidité (événements cardio-vasculaires) et sur la mortalité (cardiovasculaire et totale) des patients traités pendant l'enfance n'est à ce jour pas démontré. Par ailleurs, l'impact sur la qualité de vie n'a pas été étudié.

Il n'est pas attendu d'impact de l'ézétimibe sur le système de soins.

La réponse au besoin de santé publique apparaît difficilement appréciable à ce stade.

En conséquence, au vu des données disponibles et compte tenu de la rareté de la population concernée, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour EZETROL (ézétimibe) dans cette extension d'indication pédiatrique.

³ Objectifs 69 et 72 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'actions national des AVC 2010-2014, Plan maladies rares, Plan investigation Pédiatrique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EZETROL est important dans les indications :

« EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.

EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré. »

11.1.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote

► L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), est une maladie très rare et sévère, caractérisée par la présence, dès l'enfance de dépôts extravasculaires de cholestérol, d'un taux de LDL élevé (>3,30 g/L) et d'artériopathie. Les affections cardiovasculaires sont des complications favorisées par ces dyslipidémies qui peuvent engager prématurément le pronostic vital.

► Chez les patients non contrôlés sous traitement bien conduit par statines à la dose maximale, l'ézétimibe a démontré son efficacité chez les patients avec HFHo dans une étude réalisée chez 48 patients dont 7 enfants ; on ne dispose pas d'étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'EZETROL chez les enfants de 6 à 17 ans. Aussi, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être clairement établi.

► Les spécialités EZETROL (ézétimibe) entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

► Il s'agit d'un traitement de deuxième intention qui doit être réservé aux enfants de 6 à 17 ans présentant une HFHo, non contrôlée malgré un traitement par statines, avec ou sans aphérèse, en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses.

► Il n'existe pas d'alternative disponible chez les enfants de 6 ans à 17 ans.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique de l'hypercholestérolémie familiale homozygote est faible du fait de la rareté de cette affection (prévalence : 1 cas par million).

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cette pathologie ainsi que la mise à disposition de médicaments pédiatriques constituent des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies³.

En l'absence d'étude spécifique dans cette population, l'impact du traitement par ézétimibe sur la morbidité (événements cardio-vasculaires) et sur la mortalité (cardiovasculaire et totale) n'est pas documenté, de même que l'impact sur la qualité de vie. Il n'est pas attendu d'impact de l'ézétimibe sur le système de soins dans la mesure où ce traitement ne devrait pas se substituer aux aphérèses.

La réponse au besoin de santé publique apparaît donc difficilement appréciable à ce stade.

En conséquence, au vu des données disponibles et compte tenu de la rareté de la population concernée, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour EZETIMIBE en association aux statines dans cette extension d'indication pédiatrique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EZETROL est important dans l'indication : « EZETROL en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL). »

11.1.3 Sitostérolémie

► La sitostérolémie (ou phytostérolémie) est une maladie génétique extrêmement rare, qui peut engager le pronostic vital par suite de complications telles qu'une maladie coronarienne d'apparition précoce, une anémie hémolytique et/ou une hépatopathie.

► Dans la sitostérolémie, l'ézétimibe a démontré son efficacité chez les patients dans une étude réalisée chez 37 patients dont 5 enfants ; on ne dispose pas d'étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'EZETROL chez les enfants de 6 à 17 ans. Aussi, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être clairement établi.

► Les spécialités EZETROL (ézétimibe) entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

► Il s'agit d'un traitement de deuxième intention qui doit être réservé aux enfants de 6 à 17 ans présentant une sitostérolémie familiale homozygote, non contrôlée malgré des traitements par statines, en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses. Dans les sitostérolémies, il s'agit d'un traitement de première intention

► Il n'existe pas d'alternative disponible chez les enfants de 6 ans et plus.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique de la sitostérolémie est faible du fait de la rareté de cette affection (prévalence : 100 cas dans le monde).

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cette maladie ainsi que la mise à disposition de médicaments pédiatriques constituent des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies³.

En l'absence d'étude spécifique dans cette population, l'impact du traitement par ézétimibe sur la morbidité (événements cardio-vasculaires) et sur la mortalité (cardiovasculaire et totale) n'est pas documentée, de même que l'impact sur la qualité de vie. Il n'est pas attendu d'impact de l'ézétimibe sur le système de soins dans la mesure où ce traitement ne devrait pas se substituer aux aphéreses.

La réponse au besoin de santé publique est donc difficilement appréciable à ce stade.

En conséquence, au vu des données disponibles et compte tenu de la rareté de la population concernée, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour EZETIMIBE dans cette extension d'indication pédiatrique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EZETROL est important dans l'indication : « EZETROL est indiqué comme traitement adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote. »

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'EZETROL (ézétimibe) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

L'intégration des enfants de 6 à 17 ans dans l'AMM d'EZETROL (rubrique posologie) n'est pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission en termes d'ASMR.

011.3 Population cible

La population cible d'EZETROL dans cette extension d'indication correspond aux enfants et adolescents de 6 à 17 ans, non contrôlés ou intolérants aux statines, avec hypercholestérolémie primaire (familiale ou non), une hypercholestérolémie familiales ou une sitostérolémie homozygote.

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 1/500⁴ dont environ 50% sont susceptibles d'être traités soit environ 10 000 enfants et adolescents en France⁵.
- L'incidence des hypercholestérolémies familiales homozygotes est estimée à 0,1 cas pour 100 000. L'espérance de vie de ces patients étant inférieure à l'espérance de vie moyenne de la population, la population cible dans cette indication ne devrait pas dépasser une centaine de patients.
- La population de patients âgés 6 à 17 ans et atteints de sitostérolémie homozygote en France n'est pas quantifiable. Cent cas seulement ont été rapportés dans le monde.

Parmi ces patients, la proportion d'enfants et d'adolescents non contrôlés par statines ou intolérants serait comprise entre 20 et 30% selon les experts.

Estimation

Dans le cadre de ses indications en pédiatrie, la population cible d'EZTROL peut être estimée au maximum à 3 100 patients supplémentaires.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les boîtes de 90 et 50 comprimés sont adaptées aux conditions de prescription en ville et à l'hôpital selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Les boîtes de 28 comprimés ne sont pas adaptées. 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.

⁴ Girardet JP. [Management of children with hypercholesterolemia]. Arch Pediatr. 2006;13:104-110

⁵ Population des 6-17 ans en France au 1 janvier 2015 (Source : <http://www.insee.fr>)