

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2019

Date d'examen par la Commission : 20 février 2019

rosuvastatine**CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP 34009 369 853 8 4)

B/90 (CIP 34009 391 690 0 2)

CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP 34009 391 694 6 0)

B/90 (CIP 34009 391 696 9 9)

CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP 34009 391 697 5 0)

B/90 (CIP 34009 391 699 8 9)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	C10AA07 (Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, statine)
Motif de l'examen	Extensions d'indications
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>Traitement des hypercholestérolémies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfants âgés de 6 ans à 9 ans 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. - Enfants âgés de 6 ans à 17 ans avec 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.

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Important</u> dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote, - <u>Important</u> dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote, - <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémies non familiales ou dyslipidémies mixtes.
ASMR	<p><u>Dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) :</u> Prenant en compte dans l'étude non comparative CHARON :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de l'efficacité de CRESTOR sur la réduction du taux de LDL-c (critère de jugement biologique) chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et atteints d'HFHe, - l'absence de données sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité dans cette population pédiatrique, - l'absence de comparaison par rapport à un placebo ou d'autres statines utilisées dans cette indication, alors que cette comparaison était réalisable, - du besoin médical important dans cette maladie, et l'usage déjà établi des statines (cf. recommandations), - du profil de tolérance connu de CRESTOR et similaire à celui dans la population adulte, avec néanmoins des incertitudes sur la tolérance à long terme, en l'absence de données > 2 ans, <p>la Commission considère que CRESTOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants âgés de 6 à 9 ans. La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés dans le Chapitre 06 de cet avis.</p> <p><u>Dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :</u> Prenant en compte dans l'étude comparative HYDRA et l'étude d'extension HYDRA LTE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de l'efficacité de CRESTOR par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-c (critère de jugement biologique) chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et atteints d'HFHo, - l'absence de données sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité dans la population pédiatrique, - l'absence de comparaison directe par rapport aux autres statines (hors-AMM) dans cette indication, alors que cette comparaison était réalisable, - du besoin médical important dans cette maladie, et l'usage déjà établi des statines (cf. recommandations), - du profil de tolérance connu de CRESTOR et similaire à celui dans la population adulte, avec néanmoins des incertitudes sur la tolérance à long terme, en l'absence de données > 2 ans, <p>la Commission considère que CRESTOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale homozygote chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans. La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés dans le Chapitre 06 de cet avis.</p> <p><u>Dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémies non familiales ou dyslipidémies mixte.</u> Sans objet.</p>
ISP	<p>CRESTOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans les deux nouvelles indications pédiatriques.</p>

<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p><u>Dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote</u>, ces spécialités sont des médicaments de 1^{ère} intention.</p> <p><u>Dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote</u>, ces spécialités sont des médicaments de 1^{ère} intention.</p> <p><u>Dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémies non familiales ou dyslipidémies mixte</u>, Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de recommandations mentionnant l'usage des statines, y compris la rosuvastatine, dans le traitement des enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie non familiale ou de dyslipidémie mixte, - l'absence de données étayant l'intérêt clinique de la rosuvastatine dans cette indication, <p>la Commission considère que CRESTOR n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des hypercholestérolémies non familiales et des dyslipidémies mixtes chez les enfants âgés de 6 à 9 ans.</p>
<p>Recommandation de la Commission</p>	<p>► Portée de l'avis</p> <p>Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de CRESTOR 5 mg, 10 mg et 20 mg, comprimés pelliculés.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure de reconnaissance mutuelle) : CRESTOR 10 et 20 mg : 11 juin 2003 CRESTOR 5 mg : 6 octobre 2005 CRESTOR fait l'objet d'un PGR européen (cf. 09.3 Tolérance). Extensions d'indications pédiatriques dans le traitement des hypercholestérolémies : - chez les enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémies pures ou dyslipidémies mixtes : 18 septembre 2014 - chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote : 22 septembre 2017.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I La subordination de la prise en charge de toute instauration de traitement par CRESTOR à l'accord préalable du service du contrôle médical a été abrogée le 5 juin 2018 ¹ .
Classification ATC	2017 C Système cardiovasculaire C10 Médicaments modificateurs des lipides C10A Médicament modificateurs des lipides, non associés C10AA Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase C10AA07 Rosuvastatine

02 CONTEXTE

CRESTOR est un inhibiteur sélectif de l'HMG-CoA réductase (statine) dont le principe actif est la rosuvastatine.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 19 mars 2014, la Commission avait considéré que le service médical rendu de CRESTOR restait important dans :

- **Traitement des hypercholestérolémies :**
 - **Adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb)** en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.
 - **Hypercholestérolémie familiale homozygote**, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémisants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.
- **Prévention des événements cardiovasculaires** majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque.

¹ Ministère des solidarités et de la santé. Décrets, arrêtés, circulaires Textes Généraux. Décision du 22 mai 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la procédure d'accord préalable pour bénéficier de la prise en charge de la ROSUVASTATINE. 5 juin 2018. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=DFE39FA385065FECCEA1FF5DE6140F23.tplqfr37s_1?cidTexte=JORFTEXT000036985594&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000036984248

Depuis la dernière évaluation, CRESTOR a fait l'objet de deux nouvelles indications pédiatriques dans le traitement des hypercholestérolémies :

- **Chez l'enfant âgé de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb).** Le laboratoire ASTRAZENECA avait informé la Commission, en 2015, de son souhait de ne pas solliciter d'inscription dans cette extension d'indication (avis de la Commission du 21/01/2015).
- **Chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote.**

Les deux nouvelles indications pédiatriques de CRESTOR regroupent 4 entités cliniques :

- les hypercholestérolémies pures non familiales,
- les hypercholestérolémies pures familiales hétérozygotes,
- les dyslipidémies mixtes,
- les hypercholestérolémies familiales homozygotes.

La Commission a évalué chaque entité clinique selon les données cliniques disponibles, et a donc choisi de regrouper l'évaluation des hypercholestérolémies pures non familiales et des dyslipidémies mixtes du fait de l'absence de données cliniques dans ces deux entités cliniques.

A noter que les indications pédiatriques de CRESTOR concernent l'ensemble des hypercholestérolémies (non familiales, familiales hétérozygotes et familiales homozygotes) et des dyslipidémies mixtes, alors que la rubrique posologie de l'AMM mentionne son utilisation dans la population pédiatrique uniquement pour le traitement des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes et homozygotes.

Ainsi, à l'occasion de son renouvellement d'inscription, le laboratoire ASTRAZENECA sollicite l'inscription de CRESTOR sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans ces deux nouvelles indications pédiatriques.

La demande de renouvellement d'inscription de CRESTOR dans les indications déjà remboursables a fait l'objet d'un avis distinct.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement des hypercholestérolémies :

Adultes, adolescents et **enfants âgés de 6 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.

Adultes, **adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus** avec hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés. »

« Prévention des événements cardiovasculaires :

Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risque. »

04 POSOLOGIE

« Avant de débiter 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.

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

« *Population pédiatrique*

L'utilisation en pédiatrie doit être exclusivement réservée aux spécialistes.

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans (stades II-V sur l'échelle de Tanner).

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose d'instauration usuelle est de 5 mg par jour.

- **Chez les enfants âgés de 6 à 9 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose usuelle varie entre 5 et 10 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 10 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.**
- Chez les enfants âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose usuelle moyenne varie entre 5 et 20 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

Les ajustements posologiques doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique, en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques (voir rubrique 4.4). Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'instauration du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Une dose initiale de 5 à 10 mg administrée une fois par jour est recommandée en fonction de l'âge, du poids et de l'utilisation précédente d'une statine. Les ajustements posologiques jusqu'à une dose maximale de 20 mg une fois par jour doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques (voir rubrique 4.4 du RCP). Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'instauration du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement.

L'expérience est limitée pour des doses autres que 20 mg dans cette population.

La dose de 40 mg ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique.

Enfants de moins de 6 ans

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. Pour cette raison, CRESTOR n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans. »

► Hypercholestérolémies familiales dans la population pédiatrique

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un trouble héréditaire du métabolisme des lipoprotéines, de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c circulant. La forme hétérozygote (HFHe) est la plus fréquente.

Le diagnostic de l'HF chez les enfants est évoqué devant des concentrations élevées de LDL-c, la notion de parents porteurs d'une HF, la présence d'accidents vasculaires familiaux précoces, la présence de dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) et/ou de tests génétiques positifs.

Une HF chez l'enfant doit être suspectée en cas de LDL-c > 190 mg/dL. Chez les enfants ayant des antécédents familiaux de cholestérol élevé ou de coronaropathie prématurée, le seuil peut être fixé à ≥ 160 mg/dL. Lorsqu'un des parents a une anomalie génétique connue, le seuil de diagnostic pour l'enfant peut être fixé à ≥ 130 mg/dL⁴.

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.

L'hypercholestérolémie familiale de l'enfant doit être prise en charge dans des centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme. L'objectif du traitement est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires. Des mesures hygiéno-diététiques et une correction des facteurs de risque associés doivent systématiquement être mises en place.

Chez les enfants âgés de plus de 10 ans, l'objectif est d'atteindre une valeur de LDL-c < 135 mg/dL, alors que chez les enfants plus jeunes, l'objectif est d'obtenir une réduction d'au moins 50% par rapport à la valeur avant traitement⁴.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

La prévalence de la forme hétérozygote est estimée à 1/500. Cette forme est souvent silencieuse mais identifiée, quel que soit l'âge, par un bilan lipidique complet, l'histoire familiale, le dépôt extravasculaire de cholestérol et une hypercholestérolémie élevée isolée et peu sensible au régime (taux de LDL-c chez l'enfant > 150 mg/dL). Les patients avec HFHe ont à long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires.

Les enfants atteints d'HFHe avec des taux extrêmement élevés de LDL-c (≥ 400 mg/dL) doivent recevoir un traitement hypolipémiant le plus précocement possible⁴. Dans les autres cas, si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines sont recommandées en première intention et sont généralement instaurées à partir de 8 ans. Elles doivent être instaurées à la dose la plus faible recommandée et être augmentées en fonction de la réponse et de la tolérance du patient. Néanmoins, d'après les recommandations⁴, l'âge exact auquel doit être débuté les statines est une question de jugement clinique. En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe ou la cholestyramine est recommandée. Pour les patients très éloignés des objectifs de cholestérolémie malgré un traitement hypolipémiant optimisé, le recours à des LDL-aphérèses doit être envisagé dans un centre spécialisé.

² Farnier M et al. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse médicale 2013;42: 930-950.

³ Nordestgaard BG et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 2013;34:3478-90.

⁴ Catapano AL et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J.2016;37:2999-3058.

⁵ Luc G et al. Recommandations pour la prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant. Sang Thromb Vaiss 2010;465-77.

⁶ Cuchel M et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014;35:2146-57.

Trois statines sont, à ce jour, indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes sans restriction d'âge dans leur indication : la pravastatine, la fluvastatine et la simvastatine. Cependant, la rubrique « posologie » du RCP de ces statines précise l'âge à partir duquel elles peuvent être utilisées, soit respectivement 8 ans, 9 ans et 10 ans (population non concernée par l'extension d'indication). A noter que l'indication de l'atorvastatine est quant à elle restreinte aux enfants âgés de 10 ans ou plus, ce qui ne concerne pas la population de l'extension d'indication.

Conclusions sur la couverture du besoin chez les enfants HFHe âgés de 6 à 9 ans :

Le besoin médical est partiellement couvert par les statines déjà disponibles chez les enfants à partir de 8 ans, pouvant être utilisées d'après les recommandations en hors-AMM selon la sévérité de la maladie. Néanmoins, il existe un besoin à disposer de médicaments hypolipémiants efficaces et bien tolérés chez les enfants âgés de 6 à 7 ans atteints d'HFHe, pour lesquels aucune statine n'est à ce jour autorisée dans cette tranche d'âge.

La rosuvastatine viendrait encadrer un usage hors-AMM des statines chez les enfants âgés de 6 à 7 ans, cité dans les recommandations.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une forme très rare (prévalence de 1 / 1 million) et sévère, qui est caractérisée par la présence, dès l'enfance, de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes étendus cutanés et/ou tendineux), de manifestations athéromateuses prématurées et d'un taux de LDL-c > 330 mg/dL. 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 20 ans en l'absence de traitement.

La prise en charge de l'HFHo repose sur la combinaison de mesures hygiéno-diététiques, d'un traitement hypolipémiant précoce et d'aphérèses des lipoprotéines en milieu spécialisé. Le traitement hypolipémiant doit être instauré le plus précocement possible, quel que soit l'âge de l'enfant. Les statines sont recommandées en première intention, en hors-AMM. En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe ou la cholestyramine est recommandée.

Seule la simvastatine est à ce jour indiquée dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. A noter qu'aucune restriction d'âge n'est faite dans son indication, cependant, aucune posologie n'est précisée dans le RCP pour la population pédiatrique dans cette indication. Concernant les autres statines disponibles, soit elles n'ont pas l'indication dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (fluvastatine, pravastatine), soit elles ont l'indication mais ne sont pas autorisées dans la population pédiatrique (atorvastatine).

Conclusions sur la couverture du besoin chez les enfants et adolescents HFHo âgés de 6 à 17 ans

Le besoin médical est partiellement couvert par les statines recommandées en hors-AMM dans le traitement de l'HFHo. Il existe donc un besoin à disposer de médicaments hypolipémiants efficaces et bien tolérés chez les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'HFHo. La rosuvastatine viendrait encadrer un usage hors AMM des statines cité dans les recommandations.

► Hypercholestérolémies non familiales et dyslipidémies mixtes dans la population pédiatrique

La dyslipidémie est un trouble du métabolisme lipidique qui se caractérise par des taux de cholestérol, de triglycérides ou de lipoprotéines anormalement élevés dans le sang. Les maladies cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies et les dyslipidémies mixtes peuvent entraîner, généralement à l'âge adulte, des complications cérébro ou cardiovasculaires et peuvent conduire au décès des patients.

D'après les recommandations européennes⁴, un traitement hypolipémiant doit être limité aux enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale. Dans les autres cas de dyslipidémie (hypercholestérolémie non familiale et dyslipidémie mixte), la prise en charge repose uniquement sur les mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de graisses, exercice physique, prise en charge des autres facteurs de risque) et le traitement des troubles métaboliques sous-jacents.

Deux statines sont, à ce jour, indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies non familiales et dyslipidémies mixtes : la pravastatine et la simvastatine. A noter qu'aucune restriction d'âge n'est faite dans leur indication, cependant aucune posologie n'est précisée dans le RCP pour la population pédiatrique dans cette indication. A noter que ces statines n'ont pas été évaluées, à ce jour, dans l'hypercholestérolémie non familiale et dyslipidémie mixte dans la population pédiatrique par la Commission.

Conclusion sur la couverture du besoin chez les enfants âgés de 6 à 9 ans :

Le besoin médical est à ce jour globalement couvert par les mesures hygiéno-diététiques. Néanmoins, il existe un besoin médical à disposer de médicaments hypolipémiants efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'hypercholestérolémie non familiale et dyslipidémie mixte chez les enfants âgés de 6 à 9 ans.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

6.1.1 Médicaments

Les comparateurs de CRESTOR sont les autres statines pouvant être utilisées, en association aux mesures hygiéno-diététiques, chez les enfants âgés de 6 à 9 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote :

- les statines disposant d'une AMM dans l'HFHe et autorisées chez les enfants à partir de 8 ans ;
- les statines recommandées en hors AMM dans l'HFHe chez les enfants avec un taux extrêmement élevé de LDL-c⁴. Elles ont donc été considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Statines autorisées chez les enfants âgés de 8 ans ou plus atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Données AMM	Date de l'avis	SMR ASMR	Prise en charge
LESCOL et ses génériques (fluvastatine) Novartis Pharma	Oui	<u>Rubrique 4.1 Indication du RCP :</u> Traitement des adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, en complément du régime alimentaire, lorsque la réponse au régime alimentaire et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, activité physique, perte de poids) est inadéquate. <u>Rubrique 4.2 Posologie du RCP :</u> Enfant et adolescent avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Avant d'instaurer un traitement par fluvastatine chez les enfants et les adolescents âgés de 9 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote , les patients doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard, et doivent le poursuivre pendant toute la durée du traitement.	28/03/2012 Modifications du RCP (rubrique « posologie » chez l'enfant) 06/04/2016 Renouvellement d'inscription	NA SMR important NA	Oui
ELISOR et ses génériques (pravastatine) Bristol-Myers Squibb VASTEN et ses génériques (pravastatine) Sanofi-Aventis	Oui	<u>Rubrique 4.1 Indication du RCP :</u> Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice, perte de poids) est insuffisante. <u>Rubrique 4.2 Posologie du RCP</u> Enfants et adolescents (8-18 ans) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote	21/06/2006 Renouvellement d'inscription + rectificatif d'AMM du 23/05/2005 avec modification de la rubrique « posologie » chez l'enfant 23/09/2015 Renouvellement d'inscription	SMR important NA SMR important NA	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que les spécialités ZOCOR (simvastatine) et TAHOR (atorvastatine) sont indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes. Néanmoins, elles ne sont autorisées qu'à partir de 10 ans d'après leurs RCP⁷ (population non concernée par l'extension pédiatrique).

Statines utilisées en hors-AMM et recommandées selon la gravité de la maladie :

- la pravastatine : ELISOR (*BMS*) et VASTEN (*Sanofi*) et ses génériques chez les enfants âgés de 6 à 7 ans,
- la fluvastatine : LESCOL (*Novartis*) et ses génériques chez les enfants âgés de 6 à 8 ans,
- la simvastatine : ZOCOR (*MSD*) et ses génériques chez les enfants âgés de 6 à 9 ans,
- l'atorvastatine : TAHOR (*Pfizer*) et ses génériques chez les enfants âgés de 6 à 9 ans.

6.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent être envisagées en association aux médicaments hypolipémiants chez certains patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Selon les recommandations de la NSFA², elles sont recommandées en cas de taux de LDL-c > 3 g/L en prévention primaire et > 2 g/L en prévention secondaire malgré une prise en charge médicamenteuse optimale. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, elles ne sont donc pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de CRESTOR dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémies familiales hétérozygotes sont :

- la pravastatine (ELISOR et VASTEN), pouvant être utilisée d'après l'AMM chez les enfants âgés de 8 ans ou plus et en hors-AMM chez les enfants âgés de 6 à 7 ans,
- la fluvastatine (LESCOL), pouvant être utilisée d'après l'AMM chez les enfants âgés de 9 ans ou plus et en hors-AMM chez les enfants âgés de 6 à 8 ans,
- la simvastatine (ZOCOR), pouvant être utilisée en hors-AMM chez les enfants âgés de 6 à 9 ans,
- l'atorvastatine (TAHOR), pouvant être utilisée en hors-AMM chez les enfants âgés de 6 à 9 ans.

⁷ La restriction d'âge est précisée pour la simvastatine dans la rubrique « posologie » du RCP et pour l'atorvastatine dans la rubrique « indication » du RCP.

06.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote

6.2.1 Médicaments

Les comparateurs de CRESTOR sont les autres statines pouvant être utilisées chez les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote :

- Les statines disposant d'une AMM dans l'HFHo de la population pédiatrique ;
- Les statines recommandées en hors AMM dans l'HFHo de la population pédiatrique⁴. Elles ont donc été considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Statines autorisées dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Données AMM	Date de l'avis	SMR ASMR	Prise en charge	
ZOCOR et ses génériques (simvastatine) MSD	Oui	<p><u>Rubrique 4.1 Indication du RCP :</u> Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes (HFHo) en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.</p> <p><u>Rubrique 4.2 Posologie du RCP :</u> [...] Sur la base des résultats d'une étude clinique contrôlée, la posologie initiale recommandée de ZOCOR est de 40 mg/jour administré le soir. ZOCOR doit être utilisé en complément d'autres traitements hypolipémiants par exemple aphérese des LDL ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.</p>			Ce médicament n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la commission de la Transparence dans l'HFHo chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Statines utilisées en hors-AMM et recommandées dans l'HFHo de la population pédiatrique:

- la pravastatine : ELISOR (BMS), VASTEN (Sanofi) et ses génériques chez les enfants âgés de 6 à 7 ans,
- la fluvastatine : LESCOL (Novartis) et ses génériques chez les enfants âgés de 6 à 8 ans,
- l'atorvastatine : TAHOR (Pfizer) et ses génériques chez les enfants âgés de 6 à 9 ans.

6.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les aphéreses des lipoprotéines sont recommandées en association aux médicaments hypolipémiants chez les patients avec hypercholestérolémie familiale homozygote². Elles ne peuvent de ce fait être considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

► Conclusion

Les autres statines, pouvant être utilisées en hors-AMM, sont les comparateurs cliniquement pertinents de CRESTOR dans le traitement des enfants âgés de 6 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote.

06.3 Hypercholestérolémies non familiales et dyslipidémies mixtes

6.3.1 Médicaments

Les comparateurs de CRESTOR sont les autres statines indiquées, en association aux mesures hygiéno-diététiques, dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémie non familiale ou dyslipidémie mixte.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Données AMM	Date de l'avis	SMR ASMR	Prise en charge
ZOCOR et ses génériques (simvastatine) MSD	Oui	<u>Rubrique 4.1 Indication du RCP :</u> « 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. » <u>Rubrique 4.2 Posologie du RCP :</u> Posologie sans restriction d'âge	Ce médicament n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la commission de la Transparence dans l'hypercholestérolémie non familiale et la dyslipidémie mixte chez des enfants âgés de 6 à 9 ans car le laboratoire n'a pas sollicité sa prise en charge par la solidarité nationale.		Oui
ELISOR et ses génériques (pravastatine) Bristol-Myers Squibb VASTEN et ses génériques (pravastatine) Sanofi-Aventis	Oui	<u>Rubrique 4.1 Indication du RCP :</u> « Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice, perte de poids) est insuffisante ». » <u>Rubrique 4.2 Posologie du RCP</u> Posologie sans restriction d'âge	Ce médicament n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la commission de la Transparence dans l'hypercholestérolémie non familiale et dyslipidémie mixte chez des enfants âgés de 6 à 9 ans car le laboratoire n'a pas sollicité sa prise en charge par la solidarité nationale.		Oui

A noter que :

- L'atorvastatine (TAHOR) est indiquée dans l'hypercholestérolémie non familiale ou dyslipidémie mixte avec une restriction d'âge chez les enfants de plus de 10 ans. Cette population de patient ne correspond pas à la tranche d'âge de l'extension d'indication).
- La fluvastatine (LESCOL) n'est pas indiquée dans le traitement de l'hypercholestérolémie non familiale et dyslipidémie mixte dans la population pédiatrique.

Elles ne sont donc pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

6.3.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de CRESTOR dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémie non familiale ou dyslipidémie mixte sont la pravastatine (ELISOR, et VASTEN) et la simvastatine (ZOCOR).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non	Indications et conditions particulières	Oui/ Non	Population(s) : Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	AMM Européenne : 06/11/2002 (CRESTOR 10, 20 et 40 mg) et 20/07/2004 (CRESTOR 5 mg) Extension d'indications : 18/09/2014 : 6 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures et dyslipidémie mixte 22/09/2017 : 6 ans ou plus avec HFHo	Indications de l'AMM	Oui 09/2014	Remboursement maximum au vu de la législation nationale (100%) si les LDL < 100 mg/dl ne peuvent être obtenus avec une alternative thérapeutique OU présence d'effets secondaires documentés avec une alternative thérapeutique
Belgique			Oui 09/2014	Indications de l'AMM
Danemark			Non (demande non réalisée)	-
Grèce			Oui 09/2014	Indications de l'AMM
Espagne			Oui 12/2014	Remboursement maximum au vu de la législation nationale Son utilisation en population pédiatrique doit être réalisée par des spécialistes.
Finlande			Non 09/2014	Remboursement à 40% selon l'indication sans restriction pour les enfants, Remboursement à 65% pour les enfants diagnostiqués d'une affection héréditaire sévère du métabolisme des graisses
Irlande			Oui 09/2014	Adultes, adolescents ou enfants de plus de 6 ans : - Traitement de l'hypercholestérolémie Les patients dont on estime qu'ils présentent un risque élevé d'avoir un premier événement cardiovasculaire : - Prévention des événements cardiovasculaires
Luxembourg			Oui 09/2014	Indications de l'AMM
Pays-Bas			Oui 09/2014	Indications de l'AMM
Pologne			Non	-
Suède	Oui 09/2014	Indications de l'AMM		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

► Rappel des conclusions de l'évaluation de l'extension d'indication chez les enfants âgés de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémies pures (incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (avis du 6 octobre 2010)

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

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

- CRESTOR 5 mg/j versus placebo : -35,5% versus -0,5%, différence de -37,5%, IC 95% [-42,8 ; -32,3], $p < 0,001$,
- CRESTOR 10 mg/j versus placebo : -44,4% versus -0,5%, différence de -43,9%, IC 95% [-49,1 ; -38,8], $p < 0,001$,
- CRESTOR 20 mg/j versus placebo : -50,2% versus -0,5%, différence de -49,2%, IC 95% [-54,4 ; -44,1], $p < 0,001$.

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

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

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

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

► Nouvelles données fournies dans le cadre de la demande d'inscription dans les deux nouvelles indications pédiatriques

La demande d'inscription de CRESTOR dans les deux nouvelles indications pédiatriques repose sur deux études cliniques de phase III, réalisées chez des **enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale** :

- L'étude CHARON, descriptive, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à 2 ans de la rosuvastatine (5, 10 ou 20 mg) en termes de réduction du taux de LDL-c chez des patients pédiatriques, naïfs ou prétraités par un traitement hypolipémiant et atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ;
- L'étude HYDRA, randomisée, en double-aveugle, croisée, multicentrique, comparative versus placebo, suivie d'une étude d'extension en ouvert (étude HYDRA-LTE) d'une durée de 72 semaines supplémentaires, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la rosuvastatine 20 mg sur la réduction du taux de LDL-c chez des patients pédiatriques, naïfs ou prétraités par traitement hypolipémiant et atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude CHARON chez les enfants et adolescents avec HFHe

Référence	Etude CHARON ⁸
Type de l'étude	Etude de phase III, descriptive, ouverte, non comparative, multicentrique.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance à 2 ans de la rosuvastatine chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, naïfs ou prétraités par traitement hypolipémiant et atteints d'HFHe.
Date et lieux de l'étude	Date du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 18/02/2010 Date de la dernière visite du dernier patient : 08/02/2013 Etude conduite dans 14 centres répartis dans 5 pays (hors-France).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant ou adolescent, âgé de 6 à 17 ans, atteints d'HF* présentant au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - taux de LDL-c à jeûn > 190 mg/dL (4,92 mmol/L) avant la visite 3, avec les résultats des analyses biologiques de la visite 1 (pour les patients naïfs de traitement par statine seulement), ou de la visite 2 (pour les patients précédemment traités), - taux de LDL-c à jeûn > 158 mg/dL (4,10 mmol/L) avant la visite 3, avec les résultats des analyses biologiques de la visite 1 (pour les patients naïfs de traitement par statine seulement), ou de la visite 2 (pour les patients précédemment traités) en combinaison avec la présence d'autres facteurs de risque, comme des antécédents chez les proches de premier ou second degré de maladie cardiovasculaire prématurée, définie comme le déclenchement d'une maladie athérosclérotique avant l'âge de 55 ans chez les hommes ou 65 ans chez les femmes à la première visite. - Les patients âgés de 6 à 9 ans devaient être naïfs de traitement par statine. - Test de grossesse sérique négatif chez les femmes en âge de procréer. <p><i>*L'hypercholestérolémie familiale était définie par un défaut génétique documenté du récepteur LDL ou ApoB (par analyse de l'ADN) ou preuve documentée d'HF chez un parent du premier degré (LDL-c > 4,90 mmol/L chez un adulte ; > 4,10 mmol/L chez un enfant < 18 ans).</i></p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Historique de myopathie induite par statines ou forte réaction d'hypersensibilité aux statines à la première visite ; - Taux de triglycérides (TG) à jeûn \geq 111,8 mg/dL (2,87 mmol/L) à la première visite pour les patients naïfs de statines et à la deuxième visite pour les patients précédemment traités par statine ; - Glycémie à jeûn > 180 mg/dL ou hémoglobine glyquée > 9% à la première visite ou patients avec un historique d'acidocétose diabétique dans l'année précédente. - Hypothyroïdie non contrôlée ; - Maladie ou dysfonction hépatique active (excepté diagnostic confirmé de la maladie de Gilbert) ; - Créatinine kinase sérique \geq 3 x LSN (sauf en cas d'explication par une activité physique importante), à la première visite ; - Taux de filtration glomérulaire estimé par la formule de Schwartz < 50 mL/min à la première visite ; - Historique de transplantation d'organe ; - Patients ayant un poids < 20 kg.

⁸ Les résultats de cette étude n'ont pas été publiés.

<p>Traitements étudiés/ schéma de l'étude</p>	<p><u>Traitement</u> : rosuvastatine à une posologie initiale de 5 mg une fois par jour, puis titrée à une posologie maximale de 10 ou 20 mg selon l'âge du patient, pour atteindre un taux de LDL-c cible < 110 mg/dL.</p> <p><u>Schéma de l'étude</u> :</p> <p>L'étude CHARON comprenait 3 phases (24 mois) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase de sélection (maximum de 4 semaines), - une phase de pharmacocinétique de 24 heures, au cours de laquelle une dose unique de 10 mg de rosuvastatine a été administrée chez 12 patients (dans 3 centres) âgés de 6 ans avec un stade de Tanner⁹ < II, - une phase de traitement de 2 ans pour évaluer l'efficacité et la tolérance. <p><i>Phase de sélection :</i></p> <p>Les patients naïfs de traitement par statine (incluant obligatoirement les patients âgés de 6 à 9 ans) à la première visite n'avaient pas à effectuer la deuxième visite. Le taux de LDL-c était mesuré lors la première visite.</p> <p>Les patients âgés de 10 à 17 ans prétraités par statine étaient admissibles à la phase de traitement s'ils satisfaisaient à tous les critères d'inclusion et d'exclusion lors des visites 1 et 2 et s'ils respectaient les critères de LDL-c lors de la visite 2. Les patients éligibles devaient arrêter tout traitement hypocholestérolémiant 4 semaines avant l'instauration de la rosuvastatine.</p> <p><i>Phase de traitement de 2 ans</i></p> <p>Tous les patients inclus dans cette phase ont débuté un traitement par rosuvastatine 5 mg, une fois par jour. Une évaluation du taux de LDL-c a été réalisée tous les 3 mois à partir de la visite 3 (ou visite 5 selon le schéma global de l'étude), pendant 2 ans, avec comme objectif d'atteindre un taux de LDL-c < 110 mg/dL.</p> <p>Pour les patients âgés de 6 à 9 ans, une titration jusqu'à une posologie maximale de 10 mg par jour était autorisée si les cibles de LDL-c n'étaient pas atteintes. Pour les patients âgés de 10 à 17 ans, la posologie maximale autorisée était de 20 mg par jour.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> :</p> <p>Les patients devaient cesser de prendre des statines ou autres médicaments hypolipidémiants au moins 4 semaines avant l'inclusion.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation moyenne en pourcentage du taux de LDL-c entre l'inclusion et après 3 mois, 12 mois, et 24 mois de traitement par rosuvastatine.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Aucun calcul a priori de la taille de l'échantillon n'a été réalisé étant donné le caractère exploratoire de l'étude.</p> <p>Environ 240 patients devaient être sélectionnés pour inclure 180 patients dans la phase de traitement de 2 ans (minimum 60 patients âgés de 6 à 9 ans, 60 patients âgés de 10 à 13 ans et 60 patients âgés de 14 à 17 ans).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT = tous les patients ayant reçu au moins une dose de rosuvastatine et eu au moins une mesure du taux de LDL-c à l'inclusion et pendant une visite ultérieure. - Population PP = tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant participé à l'étude sans violation importante du protocole et sans violation des critères d'inclusion. - Population de tolérance = tous les patients ayant reçu au moins une dose de rosuvastatine et ayant des données de suivi. <p><u>Analyse de l'efficacité</u> :</p> <p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées dans la population ITT.</p> <p>L'analyse des variations des paramètres lipidiques a été réalisée à l'aide de statistiques descriptives par rapport à l'inclusion, par groupe d'âge et globalement.</p> <p>Le pourcentage de variation du taux de LDL-c aux différents temps par rapport aux valeurs initiales a été analysé à l'aide de tests t pour chaque groupe d'âge.</p>

⁹ Stades de développement pubertaire.

Résultats

Populations analysées

Un total de 198 patients a été inclus dans l'étude : 64 patients dans le groupe d'âge 6-9 ans (32%), 72 patients dans le groupe d'âge 10-13 ans (37%), et 62 patients dans le groupe d'âge 14-17 ans (33%).

L'ensemble des patients a reçu au moins une dose de rosuvastatine ; seul un patient n'a pas été inclus dans les populations ITT et de tolérance en raison du manque de données de suivi. Près de 86% des patients (n=170) ont été inclus dans la population PP ; 27 patients non inclus ont présenté des violations majeures au protocole (13% de non-adhérence au traitement et 2% de non-respect des critères d'inclusion/exclusion) et ont donc été exclus de la population ITT.

Au total, 16 (8,1%) patients ont arrêté prématurément l'étude : 1 patient du groupe d'âge 6-9 ans, 5 patients du groupe d'âge 10-13 ans et 10 patients du groupe d'âge 14-17 ans. Les principaux motifs d'arrêt ont été : décision du patient (7 patients dont le patient du groupe d'âge 6-9 ans), survenue d'un événement indésirable (3 patients), non-respect du protocole (4 patients).

Caractéristiques des patients

L'âge moyen à l'inclusion était de 11,6 ans. La majorité des patients étaient des filles (56%) et d'origine caucasienne (90%). Près de 41% des patients avait un stade I sur l'échelle de Tanner. A noter que d'après la rubrique « posologie » de l'AMM, seuls les enfants et adolescents avec un stade II à V sur l'échelle de Tanner sont concernées par l'utilisation de la rosuvastatine. Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion ont été résumées dans le tableau ci-dessous. Pendant la phase de sélection, 29 patients (15%) ont reçu un traitement hypolipémiant¹⁰ : 12 patients (6%) ont été traités par statine, 8 patients (4%) par ézétimibe + simvastatine et 2 patients (1%) par ézétimibe seul. Pour rappel, aucun autre traitement hypolipémiant n'était autorisé.

Tableau 1. Etude CHARON - Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Patients traités par rosuvastatine (N=197)
Age (année)	
Moyenne (écart-type)	11,6 (3,32)
Médiane	11,0
Min ; Max	6 ; 17
Stades de Tanner, n (%)	
I	81 (41,1%)
II	32 (16,2%)
III	18 (9,1%)
IV	44 (22,3%)
V	21 (10,7%)
Non renseigné	1 (0,5%)
Taux de LDL-c à l'inclusion (mg/dL)	
Moyenne (écart-type)	236,0 (49,02)
Médiane	234,0
Min ; Max	143 ; 439
Taux de TG à l'inclusion (mg/dL)	
Moyenne (écart-type)	91,44 (48,490)
Médiane	80,00
Min ; Max	27,0 ; 350,0

Critère de jugement principal d'efficacité (population ITT)

Des réductions du taux de LDL-c ont été suggérées après 3 mois, 12 mois et 24 mois de traitement par rosuvastatine, quel que soit le groupe d'âge des patients (cf. tableau 3). La réduction moyenne du taux de LDL-c a été de 38% après 3 mois, de 44% après 12 mois et de 43% après 24 mois de traitement.

¹⁰ Le dosage de ces traitements n'est pas disponible.

Dans le groupe d'âge 6-9 ans (groupe concerné par l'extension d'indication), le taux moyen de LDL-c est passé de 233,6 mg/dL à l'inclusion à 124,0 mg/dL après 24 mois de traitement par rosuvastatine.

Tableau 2. Etude CHARON - Variation en % du taux de LDL-c entre l'inclusion et après traitement par rosuvastatine en fonction des groupes d'âge (population ITT)

Taux de LDL-c (mg/dL)	Population ITT (N=197)			
	6 à 9 ans (N = 64)	10 à 13 ans (N = 72)	14 à 17 ans (N = 61)	Total (N = 197)
A l'inclusion				
Moyenne (écart-type)	233,6 (52,3)	234,3 (48,6)	240,5 (46,5)	235,97 (49,0)
Min ; Max	154 ; 418	143 ; 439	171 ; 350	143 ; 439
A 3 mois				
Moyenne (écart-type)	135,9 (35,99)	141,0 (36,7)	160,5 (46,8)	145,4 (41,0)
Différence absolue par rapport à l'inclusion	97,7	93,3	77,6	90,57
Variation moyenne des moindres carrés en %	-41,0	-40,5	-34,7	-37,9
A 12 mois				
Moyenne (écart-type)	125,8 (28,4)	120,9 (31,8)	134,9 (35,4)	126,7 (32,2)
Différence absolue par rapport à l'inclusion	107,8	113,4	105,6	107,3
Variation moyenne des moindres carrés en %	-43,6	-47,4	-40,8	-43,7
A 24 mois				
Moyenne (écart-type)	124,0 (34,1)	124,0 (36,7)	153,0 (56,9)	133,0 (45,1)
Différence absolue par rapport à l'inclusion	109,6	110,3	87,5	102,97
Variation moyenne des moindres carrés en %	-42,8	-44,6	-35,2	-42,9

Source : rapport d'étude clinique.

Après 24 mois de traitement par rosuvastatine, 38% des patients ont atteint la valeur cible de LDL-c < 110 mg/dL : 37,5% dans le groupe d'âge 6-9 ans, 46% dans le groupe d'âge 10-13 ans et 28% dans le groupe d'âge 14-17 ans (cf. tableau 3).

Tableau 3. Etude CHARON - Pourcentage de patients ayant atteint la valeur cible de LDL-c <110 mg/dL en fonction des groupes d'âge (population ITT)

Pourcentage de patients ayant atteint la valeur cible de LDL-c	Population ITT (N=197)			
	6 à 9 ans (N = 64)	10 à 13 ans (N = 72)	14 à 17 ans (N = 61)	Total (N = 197)
A 3 mois				
Oui, n (%)	16 (25,0)	14 (19,7)	4 (6,6)	34 (17,3)
Non, n (%)	48 (75,0)	57 (80,3)	57 (93,4)	162 (82,7)
A 12 mois				
Oui, n (%)	19 (29,7)	31 (43,7)	16 (26,2)	66 (33,7)
Non, n (%)	45 (70,3)	40 (56,3)	45 (73,8)	130 (66,3)
A 24 mois				
Oui, n (%)	24 (37,5)	33 (45,8)	17 (27,9)	74 (37,6)
Non, n (%)	40 (62,5)	39 (54,2)	44 (72,1)	123 (62,4)

Source : rapport d'étude clinique

8.1.2 Etudes HYDRA et HYDRA LTE chez les enfants et adolescents avec HFHo

Références	Etudes HYDRA ¹¹ et HYDRA LTE ¹²
Type de l'étude	Etude de phase III (étude HYDRA), de supériorité , randomisée, en double-aveugle, croisée, multicentrique, comparative versus placebo, suivie d'une étude d'extension en ouvert à moyen terme (étude HYDRA LTE).
Objectifs de l'étude	<p>Etude HYDRA Evaluer l'efficacité de la rosuvastatine 20 mg sur la réduction du taux de LDL-c par rapport au placebo après 6 semaines de traitement chez des patients pédiatriques (6 à 17 ans), naïfs ou prétraités par traitement hypolipémiant et atteints d'HFHo.</p> <p>Etude d'extension HYDRA LTE Evaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la rosuvastatine 20 mg après 72 semaines de traitement supplémentaires chez des patients pédiatriques avec une HFHo.</p>
Date et lieux de l'étude	<p>Etude HYDRA Date du recrutement (1^{er} patient inclus) : 03/11/2014 Date de la dernière visite du dernier patient : 02/11/2015 Etude conduite dans 9 centres répartis dans 8 pays (hors-France).</p> <p>Etude extension HYDRA LTE Date du recrutement (1^{er} patient inclus) : 06/06/2015 Date de la dernière visite du dernier patient : 17/11/2016 Etude conduite dans 6 centres répartis dans 6 pays (hors-France).</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Enfant ou adolescent, âgé de 6 à 17 ans, présentant au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - test génétique confirmant 2 allèles mutés sur le gène du récepteur LDL, ou ApoB, ou PCSK9 ; - taux de LDL-c > 500 mg/dL (12,9 mmol/L) et taux de TG < 400 mg/dL (4,5 mmol/L), associés à : <ul style="list-style-type: none"> o un xanthome tendineux et/ou cutané avant l'âge de 10 ans, ou o une HFHe chez les deux parents par critère génétique et/ou clinique ; - test de grossesse négatif avant l'inclusion de patientes en âge de procréer.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Historique de myopathie induite par statines ou forte réaction d'hypersensibilité aux statines, à la sélection ; - Taux de glucose sérique à jeûn > 180 mg/dL ou hémoglobine glyquée > 9% à sélection ou patients avec un historique d'acidocétose diabétique dans l'année précédente ; - Hypothyroïdie non contrôlée ; - Maladie ou dysfonction hépatique active (excepté diagnostic confirmé de la maladie de Gilbert) ; - Créatinine kinase sérique ≥ 3 fois la valeur normale à la sélection (sauf en cas d'explication par une activité physique importante lors, alors un 2^{ème} test était réalisé) ; - Taux de filtration glomérulaire estimé par la formule de Schwartz < 50 mL/min lors de la sélection ; - Hypertension de stade 2 (PAS et /ou PAD > 5 mmHg au-dessus du 99^{ème} percentile pour l'âge, le sexe et la taille) lors de la sélection ; - Historique de transplantation d'organe ; - Patients avec un poids < 20 kg.
Traitements étudiés/ schéma de l'étude	<p>Etude HYDRA Les patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir une des 2 séquences de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe rosuvastatine/placebo</u> : 20 mg de rosuvastatine pendant 6 semaines puis un placebo pendant 6 semaines, administrés tous deux par voie orale une fois par jour. - <u>Groupe placebo/rosuvastatine</u> : un placebo pendant 6 semaines puis 20 mg de rosuvastatine pendant 6 semaines, administrés tous deux par voie orale une fois par jour. <p><u>Schéma de l'étude HYDRA, réparti en 3 phases (28 semaines) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - phase d'instauration de la rosuvastatine à 10 ou 20 mg (4 semaines), - phase « croisée » de traitement par 20 mg de rosuvastatine ou placebo (12 semaines,

¹¹ Stein EA et al. Efficacy of Rosuvastatin in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia and Association With Underlying Genetic Mutations. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1162-70.

¹² Les résultats de cette étude d'extension n'ont pas été publiés.

	<p>S0-S12),</p> <ul style="list-style-type: none"> - phase d'entretien de la rosuvastatine à 20 mg (12 semaines, S13-S24). <p>Pendant la phase d'instauration de 4 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients prétraités par traitement hypolipémiant devaient arrêter leurs traitements (y compris les statines), à l'exception de l'ézétimibe ; - Les patients naïfs de rosuvastatine devaient débiter un régime pauvre en cholestérol et un traitement par 10 mg de rosuvastatine une fois par jour. - Les patients prétraités par rosuvastatine \geq 10 mg et : <ul style="list-style-type: none"> o ne nécessitant pas un arrêt de traitement hypolipémiant, devaient débiter un régime pauvre en cholestérol et entrer directement dans la phase « croisée » de l'étude (les visites 2 et 3 étaient combinées) ; o nécessitant une modification des autres hypolipémiants autorisés, étaient inclus dans la phase d'instauration ; ceux prétraités par rosuvastatine \geq 20 mg continuaient le traitement à cette posologie. <p>A l'issue de la phase d'instauration, les patients ont été randomisés pour recevoir soit 20 mg/jour de rosuvastatine pendant 6 semaines suivies de 6 semaines de placebo, soit l'inverse. Ainsi chaque patient était traité pendant un total de 12 semaines.</p> <p>A noter que les patients traités initialement par 10 mg de rosuvastatine ont été titrés à 20 mg de rosuvastatine sans notion de réponse individuelle (taux LDL-c cible). De plus, aucune valeur cible du taux de LDL-c n'est disponible dans l'étude.</p> <p>A l'issue des 12 semaines de traitement, les patients étaient suivis dans la phase d'entretien de 12 semaines, au cours de laquelle tous les patients recevaient un traitement par 20 mg de rosuvastatine une fois par jour. Des tests cliniques et de laboratoire étaient effectués toutes les 6 semaines.</p> <p>Suite à la phase d'entretien, les patients volontaires étaient inclus dans l'étude d'extension HYDRA LTE.</p> <p><u>Traitement concomitant :</u></p> <p>Les patients débutant l'étude sous ézétimibe étaient autorisés à poursuivre leur traitement durant toute la durée de l'étude, à une dose restant stable jusqu'à la fin de la phase d'entretien. Les patients préalablement traités par aphérèses étaient autorisés à les poursuivre tout au long de l'étude.</p> <p>Etude d'extension HYDRA LTE en ouvert (72 semaines):</p> <p>Tous les patients étaient traités par 20 mg de rosuvastatine une fois par jour, pouvant être titrée jusqu'à 40 mg (excepté les patients asiatiques).</p> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <p>Dans cette étude d'extension, les investigateurs pouvaient mettre les patients sous aphérèses, ézétimibe et/ou chélateurs des acides biliaires comme traitement concomitant. Les autres traitements hypolipémiants n'étaient pas autorisés.</p>
<p>Critère de jugement principal de l'étude HYDRA</p>	<p>Variation moyenne du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement par rosuvastatine 20 mg (visite 4 pour les patients sous la séquence rosuvastatine/placebo et visite 5 pour les patients sous la séquence placebo/rosuvastatine) par rapport au taux de LDL-c après 6 semaines de traitement par placebo (visite 4 pour les patients sous la séquence placebo/rosuvastatine et visite 5 pour les patients sous la séquence rosuvastatine/placebo).</p>
<p>Principaux critères de jugement secondaires de l'étude HYDRA</p>	<p><u>Critères secondaires de jugement d'efficacité par ordre hiérarchique des tests après 6 semaines de traitement par rosuvastatine 20 mg ou placebo :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation moyenne du taux de cholestérol total (CT), 2. Variation moyenne du taux de non-HDL-c¹³, 3. Variation moyenne du taux d'ApoB. <p><u>Autres critères de jugement secondaires d'efficacité :</u></p> <p>La multiplicité des autres critères secondaires d'efficacité et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limitent l'interprétation de ces résultats. Ils ne seront donc pas détaillés dans cet avis.</p>
<p>Critères de jugement de l'étude d'extension HYDRA LTE</p>	<p><u>Parmi les critères de jugement de l'étude d'extension :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la tolérance à moyen terme (72 semaines). - Evaluer l'efficacité de la rosuvastatine 20 mg sur la variation du taux des paramètres lipidiques notamment le taux du LDL-c à 12 semaines d'intervalle (prenant en compte la phase croisée de l'étude HYDRA, la première visite de l'étude HYDRA LTE a été réalisée 12 semaines à partir de la fin de la période placebo pour les patients de la séquence placebo/rosuvastatine et 18 semaines à partir de la fin de la phase placebo de la

¹³ Le taux de non-HDL-c a été calculé comme la soustraction : cholestérol total - HDL-c.

	séquence rosuvastatine/placebo).
Taille de l'échantillon	<p>Etude HYDRA L'étude HYDRA devait inclure approximativement 25 patients pour avoir environ 20 patients ayant terminé l'intégralité de l'étude. En considérant un écart-type de 20% et un risque $\alpha=5\%$, le nombre de patients nécessaires pour détecter une différence de 15% entre la rosuvastatine 20 mg et le placebo, avec une puissance de 88% était de 20 patients ayant terminé la phase randomisée croisée.</p> <p>Etude d'extension HYDRA LTE L'étude d'extension devait inclure environ 20 patients ayant terminé l'étude HYDRA et répondant à tous les critères d'inclusion et aucun des critères d'exclusion au cours de la phase de sélection.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Etude HYDRA <u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population de la phase « croisée » (C-FAS) = tous les patients randomisés ayant pris au moins une dose d'un traitement pendant la phase « croisée » et ayant eu au moins une mesure du taux de LDL-c ; population utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal. - Population de la phase d'entretien (M-FAS) = tous les patients randomisés ayant pris au moins une dose d'un traitement pendant la phase « croisée » et/ou d'entretien et ayant eu au moins une mesure du taux de LDL-c pendant l'une de ces deux phases ; population utilisée pour l'analyse des critères secondaires. - Population <i>per protocol</i> (PP) = population C-FAS en excluant les patients présentant des déviations majeures au protocole ; population utilisée pour les analyses de sensibilité sur des critères d'efficacité. - Population de tolérance = tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. <p><u>Analyse du critère de jugement principal :</u> La concentration de LDL-c à jeûn a été mesurée pendant les visites par l'équation de Friedwald, à l'exception des visites au cours desquelles le niveau de triglycérides à jeûn était > 400 mg/dL (4,52 mmol/L) ; dans ce cas, une méthode de β-quantification était utilisée. Le taux de LDL-c à jeûn a été analysé en échelle logarithmique en utilisant un modèle linéaire à effets mixtes, avec pour parties fixes le traitement, et pour partie aléatoire le patient. Les différences obtenues pour le log(LDL-c), ont été présentées en différence relative en pourcentage, avec un intervalle de confiance à 95%. L'analyse du critère principal a été réalisée sur la population d'analyse C-FAS. Des analyses de sensibilité pour l'analyse principale étaient prévues au protocole sur la population d'analyse PP à titre exploratoire et sur les données manquantes.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires :</u> Les paramètres lipidiques autres que le taux de LDL-c mesuré durant la phase « croisée » ont été mesurés de la même façon que le critère de jugement principal. Conformément au protocole, des tests successifs ont été réalisés pour comparer la rosuvastatine versus placebo selon un ordre hiérarchique prédéfini jusqu'à ce que la significativité ne soit plus atteinte. Le risque d'erreur α a été établi à la valeur de 0,05. Si le test était significatif sur le critère de jugement principal pour la rosuvastatine dans la population C-FAS, les critères secondaires étaient testés dans la population C-FAS de manière hiérarchique à un risque alpha de 0,05 selon l'ordre qui suit :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du taux de CT, 2. Variation du taux de non-HDL-c 3. Variation du taux d'ApoB. <p>Conformément au protocole, les autres critères secondaires ont été analysés sans correction pour multiplicité des tests et à titre exploratoire.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Amendement 2 du 8 décembre 2014, après le début du recrutement des patients : des mises à jour statistiques ont été réalisées pour les analyses primaires, secondaires, et les analyses en sous-groupe. <p>Etude HYDRA LTE <u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population d'analyse de l'efficacité (FAS) = tous les patients ayant pris au moins une dose de traitement durant l'étude HYDRA, et ayant été inclus dans l'étude d'extension

HYDRA LTE.

- **Population de tolérance** = tous les patients ayant pris au moins une dose de traitement durant l'étude HYDRA, et ayant été inclus dans l'étude d'extension HYDRA LTE. Les analyses des critères d'efficacité ont été réalisées à partir de **statistiques descriptives**.

Résultats

8.1.2.1 Etude HYDRA

► Populations analysées

Un total de 20 patients a été inclus dans l'étude HYDRA :

- 11 patients naïfs ont participé à la phase d'instauration et ont reçu 10 mg de rosuvastatine. Parmi eux, un patient a été retiré de l'étude avant sa randomisation dans la phase « croisée » pour non-respect des critères d'inclusion.
- 9 patients prétraités par rosuvastatine n'ont pas participé à la phase d'instauration. Parmi eux, 4 patients ont été directement inclus dans la phase « croisée » ; les 5 autres patients sont sorties de l'étude avant de recevoir une dose de traitement suite au retrait du consentement ou pour non-respect des critères de non-inclusion.

Ainsi, un total de 14 patients a été randomisé dans la phase « croisée » : 7 patients dans le groupe rosuvastatine/placebo et 7 patients dans le groupe placebo/rosuvastatine. Un patient du groupe placebo/rosuvastatine a arrêté prématurément l'étude avant de recevoir la rosuvastatine en raison d'un retrait de consentement (difficultés de prélèvement sanguin), et n'a donc pas été inclus dans la population C-FAS du fait qu'il n'ait pas terminé la phase « croisée ». L'ensemble des 13 patients ayant terminé la phase « croisée » a également terminé la phase d'entretien par rosuvastatine, soit un total de 24 semaines de traitement (population M-FAS). Parmi ces patients, 2 du groupe rosuvastatine/placebo ont rapporté des écarts majeurs au protocole (manque d'adhérence au traitement) et ont été exclus de la population PP (n=11).

► Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 10,9 ans (7 à 15 ans). La majorité des patients était âgée de plus de 10 ans (71%), avait un stade de Tanner de I (50%), et était d'origine caucasienne (71%). La moitié des patients était des garçons.

Le taux moyen de LDL-c à l'inclusion était de 415,9 mg/dL, ce qui était inférieur au taux de LDL-c prédéfini par les critères d'inclusion (> 500 mg/dL). Le taux moyen de TG était < 400 mg/dL comme défini dans les critères d'inclusion.

Parmi les 20 patients inclus dans l'étude, 16 patients étaient prétraités par une statine avant l'inclusion : 4 patients (29%) par rosuvastatine (à la dose de 20 mg), 11 patients (79%) par atorvastatine (3 patients à la dose de 20 mg et 8 patients à la dose de 40 mg), et 1 patient (7%) par pravastatine (à la dose de 20 mg).

Concernant les traitements concomitants durant l'étude :

- durant la phase d'instauration de la rosuvastatine, 7/11 patients (64%) ont pris un traitement concomitant dont 5 patients (46%) ont reçu un traitement hypolipémiant par ézétimibe ;
- durant la phase « croisée », 12/14 patients (86%) ont pris un traitement concomitant dont 9 patients (64%) ont reçu un traitement hypolipémiant par ézétimibe¹⁴ (6 patients dans la séquence rosuvastatine/placebo et 3 patients dans la séquence placebo/rosuvastatine) ; la moitié des patients étaient sous aphérèse ;
- durant la phase d'entretien, 11/13 patients (85%) ont pris un traitement concomitant dont 9 patients (69%) ont reçu un traitement hypolipémiant par ézétimibe. Il s'agissait des 9 mêmes patients que durant la phase croisée.

Treize patients avaient des mutations génétiques confirmées compatibles avec une HFHo ; le dernier patient n'avait pas de tests génétiques mais répondait aux critères d'éligibilité cliniques, avec un taux de LDL-c de 768 mg/dL à l'inclusion.

¹⁴ Le traitement concomitant par ézétimibe était dosé à 10 mg par jour, à l'exception d'un patient qui était à 20 mg par jour.

Tableau 4. Etude HYDRA - Caractéristiques des patients avant la randomisation dans la phase « croisée » (population de tolérance)

Caractéristiques	Groupe rosuvastatine/placebo (N=7)	Groupe placebo/rosuvastatine (N=7)	Total (N=14)
Age, ans			
Moyenne (écart-type)	11,0 (3,3)	10,9 (2,3)	10,9 (2,7)
Médiane	12,0	11,0	11,0
Minimum ; Maximum	7 ; 15	7 ; 14	7 ; 15
Groupe d'âge, n (%)			
≥ 6 à <10 ans	3 (42,9)	1 (14,3)	4 (28,6)
≥ 10 à <18 ans	4 (57,1)	6 (85,7)	10 (71,4)
Sexe, n (%)			
Homme	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (50,0)
Ethnie, n (%)			
Caucasien	4 (57,1)	6 (85,7)	10 (71,4)
Asiatique	2 (28,6)	1 (14,3)	3 (21,4)
Autre	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,1)
Stade de Tanner, n (%)			
Stade 1	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (50,0)
Stade 2	3 (42,9)	2 (28,6)	5 (35,7)
Stade 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stade 4	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (7,1)
Stade 5	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,1)
Poids, kg			
Moyenne (écart-type)	37,3 (12,7)	40,2 (16,5)	38,8 (14,2)
Médiane	21,0	24,0	21,0
Minimum ; Maximum	33,80 ; 55,8	31,80 ; 65,0	32,80 ; 65,0
Taux de LDL-c, mg/dL			
Moyenne (écart-type)	413,4 (207,9)	418,3 (209,6)	415,9 (200,5)
Médiane	324,0	435,0	379,5
Minimum ; Maximum	171; 659	152; 716	152; 716
Taux de triglycérides, mg/dL			
Moyenne (écart-type)	72,7 (27,6)	96,1 (58,9)	84,4 (45,8)
Médiane	67,0	75,0	71,0
Minimum ; Maximum	46; 131	40; 216	40; 216
Dose initiale chez les patients ayant participé à la phase d'instauration, n (%)			
10 mg (patients ayant été inclus dans la phase d'instauration)	4 (57,1)	6 (85,7)	10 (71,4)
20 mg (patients ayant été inclus directement dans la phase croisée)	3 (42,9)	1 (14,3)	4 (28,6)
Patients traités par ézétimibe, n (%)			
Oui	6 (85,7)	3 (42,9)	9 (64,3)
Non	1 (14,3)	4 (57,1)	5 (35,7)
Patients sous aphérèse, n (%)			
Oui	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (50,0)
Non	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (50,0)

► Critères de jugement principal (population C-FAS)

Une réduction statistiquement significative du taux de LDL-c a été observée après 6 semaines de traitement par rosuvastatine 20 mg par rapport au placebo: 396 mg/dL versus 481 mg/dL, soit une différence absolue de 85,4 mg/dL (différence relative = -22,3% ; IC95% [-33,5% ; -9,1%]) ; p <0,005).

A noter qu'aucune valeur cible de LDL-c n'était prévue au protocole, ainsi le pourcentage de patients ayant atteint un taux cible de LDL-c ne peut être estimé.

Tableau 5. Etude HYDRA - Variation en % du taux de LDL-c après 6 semaines de traitement par rosuvastatine 20 mg ou placebo (population C-FAS)

Taux de LDL-c, mg/dL	Rosuvastatine 20 mg (N=13)	Placebo (N=13)
Moyenne (écart-type)	396 (196)	481 (185)
Différence absolue	-85,4	
Différence relative en %	-22,3	
IC 95%	-33,5, -9,1	
p	0,005	

Source : rapport d'étude clinique.

► Critères de jugement secondaires prévus dans la procédure hiérarchique (population C-FAS)

La supériorité sur le critère de jugement principal ayant été démontrée, l'analyse de la supériorité sur les critères secondaires d'efficacité a été testée conformément à la procédure hiérarchisée prévue : (1) variation du taux de CT, (2) variation du taux de non-HDL-c et (3) variation du taux d'ApoB. Après 6 semaines de traitement dans la phase « croisée », une réduction statistiquement significative a été observée pour chacun des trois critères secondaires hiérarchisés dans le groupe rosuvastatine par rapport au groupe placebo ($p < 0,05$). Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Etude HYDRA - Critères de jugement secondaires hiérarchisés après 6 semaines de traitement par rosuvastatine 20 mg ou placebo (population C-FAS)

A la fin des 6 semaines de traitement	Rosuvastatine 20 mg (N=13)	Placebo (N=13)
Cholestérol total, mg/dL		
Moyenne (écart-type)	447,6 (195,5)	539,0 (184,9)
Différence absolue rosuvastatine versus placebo en %	-91,4	
Différence relative rosuvastatine versus placebo en % (IC 95%)	-20,1 (-29,7 ; -9,1)	
p	0,003	
Non-HDL-c, mg/dL		
Moyenne (écart-type)	412,1 (198,6)	505,3 (186,4)
Différence absolue rosuvastatine versus placebo en %	-93,2	
Différence relative rosuvastatine versus placebo en % (IC 95%)	-22,9 (-33,7, -10,3)	
p	0,003	
ApoB, mg/dL		
Moyenne (écart-type)	234,9 (107,0)	267,9 (86,3)
Différence absolue rosuvastatine versus placebo en %	-33,0	
Différence relative rosuvastatine versus placebo en % (IC 95%)	-17,1 (-29,2, -2,9)	
p	0,024	

Source : rapport d'étude clinique.

8.1.2.2 Etude HYDRA LTE

► Population analysée

Parmi les 13 patients ayant terminé l'étude HYDRA, 9 ont participé à l'étude d'extension HYDRA LTE : 4 patients du groupe rosuvastatine/placebo et 5 patients du groupe placebo/rosuvastatine. Au total, 5 des 9 patients ont arrêté prématurément l'étude. Les principaux motifs d'arrêt ont été : retrait du consentement (2 patients) et instauration d'un traitement concomitant non autorisé (3 patients). Durant cette étude d'extension, 4 patients ont été traités par aphérese et 7 par ézétimibe.

► Critères de jugement d'efficacité

Les analyses des critères de jugement d'efficacité ont été réalisées à partir de statistiques descriptives et sont donc à considérer à titre exploratoire.

La réduction moyenne du taux de LDL-c entre la fin de la période placebo de l'étude HYDRA et au cours de chaque visite des 72 semaines supplémentaires de l'étude HYDRA LTE a été maintenue. Le taux moyen de LDL-c à la fin de la période placebo de l'étude HYDRA était 481 mg/dL. La réduction a été de -12,1% à -21,3% selon les visites.

Tableau 7. Etude HYDRA LTE - Pourcentage de variation du taux de LDL-c entre la fin de la période placebo de l'étude HYDRA et chaque visite de l'étude HYDRA LTE (population FAS)

Visite	Nombre de patients	% de variation depuis la fin de la période placebo	
		Estimation	IC95%
Visite 1	7	-21,0	-32,1 ; -8,0
Visite 2	9	-18,6	-28,4 ; -7,4
Visite 3	9	-14,7	-25,2 ; -2,8
Visite 4	8	-12,1	-23,8 ; 1,4
Visite 5	8	-21,3	-33,7 ; -6,6
Visite 6	7	-20,5	-33,6 ; -4,8
Visite 7	4	-12,4	-28,2 ; 7,0

Source : rapport d'étude clinique

08.2 Qualité de vie

L'impact de la rosuvastatine sur la qualité de vie n'a pas été étudié.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude CHARON chez les patients HFHe

Au total, 197/198 patients ont reçu au moins une dose de rosuvastatine et ont été inclus dans la population de tolérance. L'exposition moyenne totale à la rosuvastatine a été de 704 jours (86 à 756) : 175 jours (42 à 751) sous dose 5 mg, 268 jours (1 à 648) sous la dose 10 mg et 439 jours (57 à 571) sous la dose 20 mg. La dose moyenne de rosuvastatine a été de 12,6 mg, respectivement. La dose maximale moyenne de rosuvastatine a été de 16 mg. Aucun des patients n'a dépassé la dose maximale de 20 mg de rosuvastatine.

Les critères principaux de tolérance étaient d'évaluer la croissance (taille) et la maturation sexuelle (stade de Tanner) des patients après 12 et 24 mois de traitement par rosuvastatine.

La taille moyenne est passée de 151 cm avant traitement à 156 cm à 12 mois puis à 159,5 cm à 24 mois. La variation moyenne en pourcentage a été de 6% au cours des deux ans de traitement. Près de 66% des patients (115/175 patients) aux stades de Tanner I à IV ont progressé d'au moins un stade après 2 ans de traitement. A 24 mois, une progression de la maturation sexuelle a été observée chez 47% des patients ayant un stade I au début de l'étude, 81% des patients ayant un stade II, 94% des patients ayant un stade III, 77% des patients ayant un stade IV. Trois patients ont présenté une régression du stade de Tanner à l'une des évaluations, mais aucune diminution du stade de Tanner n'a été observée après 2 ans de traitement par rapport à l'inclusion.

Aucun signe d'impact du traitement sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été détecté au cours de l'étude.

Parmi les 197 patients inclus, 172 (87%) ont rapporté au moins un EI au cours de la phase de traitement de l'étude, avec une incidence similaire dans les différents groupes d'âge (cf. tableau ci-dessous). La majorité des EI a été d'intensité modérée.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients) ont été : nasopharyngite (44%), céphalées (23%), grippe (10%), vomissement (10%), gastroentérite virale (9%), nausées (9%), douleur abdominale supérieure (8%), syndrome grippal (8%), douleur abdominale (7%), douleur oropharyngée (7%), arthralgie (6%), gastroentérite (6%), toux (6%), myalgie (6%) et pyrexie (5%).

Un EI grave a été rapporté chez 5% des patients et un EI considéré comme lié à la rosuvastatine chez 15% des patients. Chacun des EI graves est survenu chez seulement un patient et aucun n'a

été considéré comme lié au traitement ou n'a conduit à l'arrêt de l'étude. Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des patients) ont été : nausées (2%) et myalgie (2%).

Trois patients (1,5%) ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'un EI ; il s'agissait principalement (0,5% des patients) de : nausées, migraines et paresthésie. Aucun n'a été jugé grave.

Aucun décès n'a été rapporté durant cette étude.

Les EI d'intérêts ont été signalés chez 10 patients (5%) :

- EI hépatiques (1,0%) : 1 patient a signalé une augmentation des enzymes hépatiques et 1 une douleur hépatique.
- EI musculaires squelettiques (3,6%) : 4 patients ont signalé des douleurs musculo-squelettiques et 4 une raideur musculo-squelettique. Deux de ces patients ont présenté une augmentation des CPK (> 5 et $< 10 \times$ LSN).
- EI rénaux (0,5%) : un patient a signalé un bruit rénal.

Aucune de ces EI n'a été grave et 3 ont été considérés comme liés à la rosuvastatine (douleur hépatique et raideur musculo-squelettique).

Un patient a présenté une élévation des CPK $> 10 \times$ LSN pendant le traitement ; ce patient ne présentait pas de symptômes musculaires associés.

Aucun cas de rhabdomyolyse ou de myopathie n'a été rapporté.

Tableau 8. Etude CHARON - Exposition à la rosuvastatine et Evénements indésirables par groupe d'âge (population de tolérance)

Catégories	Patients traités par rosuvastatine			
	6 à 9 ans (N = 64)	10 à 13 ans (N = 72)	14 à 17 ans (N = 61)	Total (N = 197)
Durée totale de traitement sous rosuvastatine (jours)				
Moyenne (écart-type)	722,8 (48,67)	709,7 (75,54)	676,0 (142,77)	703,5 (97,25)
Médiane	729,0	728,0	725,0	728,0
Min ; Max	342 ; 739	359 ; 751	86 ; 756	86 ; 756
Dose moyenne de rosuvastatine (mg)				
Moyenne (écart-type)	9,72 (2,846)	13,92 (4,181)	14,0 (3,879)	12,57 (4,180)
Médiane	9,33	16,74	15,59	13,74
Min ; Max	3,2 ; 17,0	5,0 ; 17,2	5,0 ; 17,4	3,2 ; 17,4
Catégories d'événements indésirables survenus au cours de la phase de traitement, n (%)				
EI	56 (87,5%)	62 (86,1%)	54 (88,5%)	172 (87,3%)
EI conduisant à un arrêt de traitement	0 (0,0%)	1 (1,4 %)	2 (3,3 %)	3 (1,5 %)
EIG	2 (3,1%)	4 (5,6%)	3 (4,9%)	9 (4,6%)
EI liés au traitement	5 (7,8%)	12 (16,7%)	12 (19,7%)	29 (14,7%)

8.3.1.2 Etudes HYDRA et HYDRA LTE chez les patients HFHo

► Etude HYDRA

Un total de 15 patients a reçu au moins une dose de traitement et a été inclus dans la population de tolérance : 11 patients dans la phase d'instauration (rosuvastatine 10 mg), 14 patients dans la phase « croisée » (rosuvastatine 20 mg) et 13 patients dans la phase d'entretien (rosuvastatine 20 mg).

La durée moyenne totale d'exposition au traitement entre la phase d'instauration et la fin de la phase d'entretien a été de 27,5 jours pour la rosuvastatine 10 mg (12 à 35 jours), de 123,1 jours pour la rosuvastatine 20 mg (112 à 133 jours) et de 41,6 jours pour le placebo (34 à 50 jours). La durée moyenne d'exposition à la rosuvastatine 20 mg a été de 44,5 jours durant la phase « croisée » (35 à 71 jours) et de 78,6 jours durant la phase d'entretien (56 à 91 jours).

Phase d'instauration de la rosuvastatine 10 mg

Parmi les 11 patients inclus dans cette phase, 3 patients (27%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Tous les EI ont été d'intensité légère et aucun n'a été considéré comme lié au traitement. Les EI rapportés ont été : syndrome grippal (2 patients), gonflement

périphérique (1 patient) et douleur abdominale périphérique (1 patient). Aucun EI grave, EI ayant conduit à un arrêt de traitement ou décès n'a été rapporté pendant la phase d'instauration.

Phase « croisée » rosuvastatine / placebo

Parmi les 14 patients inclus dans cette phase, 4 patients (29%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 1/13 patients ayant reçu de la rosuvastatine 20 mg (8%) et 4/14 patients ayant reçu du placebo (29%) durant la phase « croisée ». Tous les EI ont été d'intensité légère à modérée, et aucun n'a été considéré comme lié au traitement. Les EI rapportés ont été : syndrome grippal (2 patients sous placebo), douleur thoracique (1 patient sous rosuvastatine), grippe (1 patient sous placebo) et nasopharyngite (1 patient sous placebo). Aucun EI grave, EI ayant conduit à un arrêt de traitement ou décès n'a été rapporté pendant la phase « croisée ».

Trois patients ont présenté des valeurs anormales de la fonction hépatique (augmentation des ALAT $< 3 \times$ LSN et de la bilirubine totale $< 2 \times$ LSN) et un patient des valeurs augmentées des CPK ($< 5 \times$ LSN) après le traitement par rosuvastatine 20 mg.

Phase d'entretien de la rosuvastatine 20 mg

Parmi les 13 patients inclus dans cette phase, un patient (8%) a rapporté au moins un événement indésirable (EI) ; il s'agissait d'une diminution du bicarbonate sérique, qui a été considéré comme lié au traitement. Aucun EI grave, EI ayant conduit à un arrêt de traitement ou décès n'a été rapporté pendant la phase d'entretien.

► Etude d'extension HYDRA LTE

Pour les 9 patients inclus dans la population de tolérance de l'étude HYDRA LTE, l'exposition moyenne totale à la rosuvastatine 20 mg depuis le début de la phase « croisée » de l'étude HYDRA jusqu'à la fin de l'étude HYDRA LTE a été de 529,8 jours (soit environ 1,5 années). La durée moyenne d'exposition à la rosuvastatine 20 mg a été de 390,6 jours durant l'étude HYDRA LTE. Un patient a reçu de la rosuvastatine à une posologie de 40 mg/jour, pour une exposition totale de 165 jours.

Parmi les 9 patients, 5 (56%) ont rapporté au moins un EI : 4 patients sous rosuvastatine 20 mg et un patient sous rosuvastatine 40 mg. Les EI ont été d'intensité légère à modérée et aucun EI n'a été considéré comme lié au traitement. Les EI rapportés ont été : nasopharyngite (2 patients, dont un sous rosuvastatine 40 mg), otite externe (1 patient), infection des voies respiratoires supérieures (1 patient), dysurie (1 patient), protéinurie (1 patient), gêne respiratoire (1 patient), entorse ligamentaire (1 patient), déficit d'attention/hyperactivité (1 patient), dysménorrhée (1 patient). Aucun EI grave, EI ayant conduit à un arrêt de traitement ou décès n'a été rapporté durant cette étude d'extension.

Le patient traité par 40 mg de rosuvastatine a présenté des valeurs élevées de la fonction hépatique (ALAT $\geq 3 \times$ LSN), sans avoir été considérées comme liées au traitement. Un patient sous 20 mg de rosuvastatine a présenté des valeurs augmentées des CPK ($< 5 \times$ LSN). Aucun cas de rhabdomyolyse ou de myopathie n'a été observé dans cette étude.

8.3.2 Données issues des PSUR

CRESTOR a été autorisé pour la première fois aux Pays-Bas en novembre 2002 et est depuis autorisé dans plus de 120 pays.

D'après les 5 derniers PBRERs disponibles, couvrant la période du 7 novembre 2012 au 6 novembre 2017, l'exposition cumulée depuis le début de la commercialisation a été estimée à 137,9 millions de patients-années (12 millions de patients-années entre novembre 2016 et octobre 2017).

Au cours de cette période, 4 signaux ont été détectés et clôturés : « neuropathie périphérique » (catégorisé comme risque potentiel important), « interaction médicamenteuse avec l'acide fusidique » et « interaction médicamenteuse avec le clopidogrel » (catégorisés comme risques identifiés non importants) et « interaction médicamenteuse avec le siméprévir » (catégorisé comme risque important identifié).

Deux signaux de tolérance ont été détectés et sont toujours en cours d'évaluation : « interaction entre la rosuvastatine et VIEKIRA (dasabuvir/paritaprévir [ABT-450]/ombitasvir) » et « interaction entre rosuvastatine et grazoprevir en association avec l'elbasvir ».

L'information de référence (Core Data Sheet) a été modifiée au cours de cette période, pour inclure la nouvelle indication pédiatrique chez les enfants à partir de 6 ans atteints d'HFHe sur la base de l'étude CHARON, les interactions médicamenteuses avec l'acide fusidique, le clopidogrel et le siméprévir, et la neuropathie périphérique et le diabète sucré comme effets indésirables.

Le PRAC a recommandé, en 2015, aux différents laboratoires commercialisant les statines de surveiller les cas de « lichenoid drug eruption » dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine. Dans un même temps, la FDA a suggéré que la « maladie pulmonaire interstitielle » soit incluse comme effet indésirable dans l'information de référence de l'ensemble des statines.

8.3.3 Données issues du RCP

Mises en garde et précautions d'emploi

« Population pédiatrique

L'évaluation de la croissance (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle), et des caractéristiques secondaires de maturation sexuelle en fonction des stades de Tanner chez les patients pédiatriques de 6 à 17 ans traités par de la rosuvastatine sont limitées à une période de deux ans. Après deux ans de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids et l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique 5.1).

Dans une étude clinique réalisée chez des adolescents et des enfants recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations de CPK > 10x LSN et les symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez l'adulte (voir rubrique 4.8). »

Effets indésirables

« Les effets indésirables observés avec CRESTOR sont généralement légers et transitoires.

Population pédiatrique

Des élévations de la créatine kinase > 10 fois la LSN (limite supérieure de la normale) ainsi que des symptômes musculaires après une activité physique augmentée ont été observés plus fréquemment dans une étude clinique de 52 semaines chez des enfants, des adolescents comparativement à des adultes (voir rubrique 4.4).

Pour les autres aspects, le profil de tolérance de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et adolescents comparativement à celui des adultes. »

8.3.4 Données issues du PGR

Les risques importants, potentiels et identifiés, ainsi que les informations manquantes suivis dans le cadre du PGR européen associé à l'utilisation de CRESTOR (version du 03/02/2016) sont :

Risques importants identifiés	- Rhabdomyolyse
	- Myopathie, myosite, myalgie, augmentation de la créatine kinase, myoglobulinurie et myoglobulinémie
	- Augmentation des transaminases, hépatite, jaunisse
	- Pancréatite
	- Perte de mémoire
	- Protéinurie
	- Diabète sucré
	- Dépression
	- Troubles du sommeil (incluant insomnies et cauchemars)
	- Myopathie nécrosante à médiation immunitaire
	- Thrombocytopenie / diminution de la numération plaquettaire
	- Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrose épidermique toxique
	- Troubles tendineux
- Neuropathie périphérique	

	- Interactions médicamenteuses avec ciclosporine, inhibiteurs de protéase en combinaison avec le ritonavir, simeprevir, clopidogrel, gemfibrozil, eltrombopag, dronedarone, warfarine et autres antagonistes de la vitamine K, acide fusidique, et ézétimibe
Risques importants potentiels	- Insuffisance rénale (aiguë et chronique) et troubles rénaux - Insuffisance hépatique (nécrose hépatique, hépatite fulminante) - Sclérose latérale amyotrophique - Maladie pulmonaire interstitielle - Interactions médicamenteuses : fibrates (autres que le gemfibrozil)
Informations manquantes	- Enfant < 6 ans - Etude d'interactions médicamenteuses dans la population pédiatrique

08.4 Résumé & discussion

Les spécialités CRESTOR (rosuvastatine) étaient jusqu'à présent indiquées : dans le traitement des hypercholestérolémies pures (incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) et dyslipidémies mixtes chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ou plus, dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes et dans la prévention des événements cardiovasculaires. Depuis, CRESTOR a fait l'objet de deux nouvelles indications pédiatriques dans le traitement des hypercholestérolémies :

- chez les enfants âgés de 6 à 9 ans atteints d'hypercholestérolémie pures (incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes
- chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Les deux nouvelles indications pédiatriques de CRESTOR regroupent donc 4 entités cliniques : les hypercholestérolémies pures non familiales (pas d'étude déposée), les hypercholestérolémies pures familiales hétérozygotes (HFHe – étude CHARON), les dyslipidémies mixtes (pas d'étude déposée), et les hypercholestérolémies familiales homozygotes (HFHo – étude HYDRA et HYDRA LTE). La Commission a évalué chaque entité clinique selon les données cliniques disponibles, et a donc choisi de regrouper l'évaluation des hypercholestérolémies pures non familiales et des dyslipidémies mixtes du fait de l'absence de données cliniques dans ces deux entités cliniques.

► Hypercholestérolémies familiales hétérozygotes

Efficacité

Dans l'étude de phase III CHARON, non comparative, descriptive, la rosuvastatine a été évaluée pendant une période de 2 ans chez 198 patients âgés de 6 à 17 ans (stades I à V sur l'échelle de Tanner), naïfs ou prétraités par statines et atteints d'une HFHe. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 6 à 17 ans, être atteints d'une forme familiale d'hypercholestérolémie (défaut génétique documenté ou preuve documentée d'HF chez un parent de premier degré) et présentaient au moins un des critères suivants : un taux de LDL-c à jeûn > 190 mg/dL avant la visite 3, ou un taux de LDL-c à jeûn > 158 mg/dL avant la visite 3 en combinaison avec la présence d'autres facteurs de risque. Les **patients âgés de 6 à 9 ans devaient être naïfs de traitement par statine**. Les patients âgés de 10 à 17 ans prétraités par traitements hypolipidémisants et éligibles à l'étude devaient cesser de prendre des statines ou autres médicaments hypolipidémisants au moins 4 semaines avant l'inclusion. La rosuvastatine a été instaurée à une posologie de 5 mg une fois par jour puis titrée à un maximum de 10 mg/jour chez les patients âgés de 6 à 9 ans (n=64) et à un maximum de 20 mg/jour au maximum chez les patients âgés de 10 à 17 ans (n=134) pour atteindre un taux de LDL-c cible < 110 mg/dL. L'âge moyen à l'inclusion était de 11,6 ans (6 à 17 ans). Sur 198 patients, 64 patients étaient âgés de 6 à 9 ans (32%). La majorité des patients avait un stade I sur l'échelle de Tanner (41%) et le taux de LDL-c moyen à l'inclusion était de 236 mg/dL (143 à 439 mg/dL). Pendant la phase de sélection, sur 197 patients, 29 patients (15%) ont reçu un traitement hypolipidémiant dont 12 patients (6%) une statine, 8 patients (4%) de l'ézétimibe et de la simvastatine et deux patients (1%) de l'ézétimibe seul. Des réductions moyennes du taux de LDL-c ont été observées après 3 mois, 12 mois et 24 mois de traitement par rosuvastatine par rapport à l'inclusion (critère de jugement

principal), quel que soit le groupe d'âge des patients. La réduction moyenne du taux de LDL-c a été de l'ordre de 38% après 3 mois de traitement (compris entre 35% chez les patients de 14-17 ans et 41% chez les patients de 6-9 ans) et s'est maintenue jusqu'à 24 mois (43%, compris entre 35% chez les patients de 14-17 ans et 44,5% chez les patients de 10-13 ans). La réduction absolue moyenne du taux de LDL-c a été de l'ordre de 91 mg/dL après 3 mois de traitement et de 103 mg/dL après 24 mois de traitement. Les taux de LDL-c restant après 3 mois de traitement étaient compris entre 135,9 mg/dL chez les patients de 6-9 ans et 160,5 mg/dL chez les patients de 14-17 ans.

Après 2 ans de traitement par rosuvastatine, 38% des patients ont atteint la valeur cible de LDL-c < 110 mg/dL (37,5% chez les patients de 6-9 ans, 46% chez les patients de 10-13 ans et 28% chez les patients de 14-17 ans).

Tolérance

La dose moyenne reçue de rosuvastatine a été de 12,6 mg; aucun des patients n'a dépassé la dose maximale de 20 mg de rosuvastatine, cependant, des patients de 6-9 ans ont reçu des doses maximales de 20 mg. Au total, 87% des patients (n=172/197) ont rapporté au moins un EI, avec une incidence similaire dans les différents groupes d'âge. Aucun décès, aucun cas de rhabdomyolyse ou de myopathie et aucun signe d'impact sur la croissance (taille) et de maturation sexuelle (stade de Tanner) n'a été détecté au cours de l'étude. Le profil de tolérance chez ces patients semble similaire avec celui déjà connu.

Discussion

L'efficacité de la rosuvastatine (CRESTOR) chez les enfants âgés de 6 à 17 ans avec HFHe a été évaluée uniquement sur la réduction d'un critère de jugement biologique, le taux de LDL-c. Il n'existe, à ce jour, pas de donnée justifiant de l'efficacité de la rosuvastatine en termes de morbi-mortalité dans la population pédiatrique avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Il est souligné les points suivants :

- L'efficacité de la rosuvastatine a été démontrée dans une étude de phase III non comparative (étude CHARON) ; l'absence de randomisation et la multiplicité des tests statistiques constituent des biais importants.
- Seul un tiers des patients inclus dans l'étude CHARON était âgé de 6 à 9 ans (extension d'indication sollicitée).
- L'étude a inclus un nombre non négligeable d'enfants avec un stade I de l'échelle de Tanner (41%), alors que l'AMM réserve l'utilisation de la rosuvastatine chez les patients avec un stade II à V de l'échelle de Tanner, ce qui peut avoir un impact sur l'extrapolation des données.
- Les résultats de l'étude CHARON n'ont montré aucun signe d'impact de 2 ans de traitement par rosuvastatine sur la croissance et la maturation sexuelle. Cependant, il n'existe aucune donnée au-delà de 2 ans, de telle sorte qu'il persiste des incertitudes sur la tolérance à long terme.

Enfin, aucune étude de comparaison directe de CRESTOR, par exemple versus les autres statines n'a été réalisée, alors que la comparaison directe était réalisable.

Compte tenu de ces éléments, l'impact de CRESTOR sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, CRESTOR apporte une réponse partielle au besoin de santé médical identifié, en venant notamment couvrir un usage hors-AMM désormais documenté par des données et une AMM. Malgré le caractère non comparatif de cette étude, la Commission souligne l'effort de développement pédiatrique dans une maladie qui vient encadrer un usage hors AMM de la rosuvastatine cité dans des recommandations.

► Hypercholestérolémies familiales homozygotes

Efficacité

Dans l'étude de phase III HYDRA, de supériorité, randomisée (1 :1), en double aveugle, croisée, comparative versus placebo, un total de 14 patients âgés de 6 à 17 ans, naïfs ou prétraités par traitement hypolipémiant et atteints d'HFHo a été inclus pour recevoir 20 mg de rosuvastatine ou

un placebo, une fois par jour. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 6 à 17 ans et présentaient au moins un des critères suivants : un test génétique confirmant 2 allèles mutés sur le gène du récepteur LDL-c, ou ApoB, ou PCSK9, un taux de LDL-c > 500 mg/dL et un taux de triglycérides < 400 mg/dL associés à un xanthome tendineux et/ou cutané avant l'âge de 10 ans, ou une HFHe chez les deux parents par critère génétique et/ou clinique. Cette étude, d'un total de 28 semaines, comprenait une phase d'instauration de 4 semaines durant laquelle les patients suivaient un régime pauvre en cholestérol et étaient traités par 10 ou 20 mg/jour de rosuvastatine (selon s'ils étaient prétraités ou non par statine), une phase « croisée » de 12 semaines comprenant une période de traitement de 6 semaines avec 20 mg de rosuvastatine précédée ou suivie par une période de traitement placebo de 6 semaines, et une phase d'entretien de 12 semaines au cours de laquelle tous les patients ont été traités avec 20 mg de rosuvastatine. Les patients prétraités par traitement hypolipémiant devaient arrêter leurs traitements, à l'exception de l'ézétimibe pour ceux recevant une dose stable ou des aphérèses. L'âge moyen à l'inclusion était de 10,9 ans (7 à 15 ans), avec la majorité âgée de plus de 10 ans (71%). Quatre patients (29%) étaient prétraités par 20 mg/jour de rosuvastatine à l'inclusion dans l'étude. Près de 71% des patients ont reçu 10 mg de rosuvastatine pendant la phase d'instauration. A la randomisation de la phase croisée, le taux moyen de LDL-c était de 415,9 mg/dL (152 à 716 mg/dL), soit 413,4 mg/dL chez les patients de la séquence rosuvastatine/placebo et 418,3 mg/dL chez les patients de la séquence placebo/rosuvastatine. Plus de la moitié des patients ont poursuivi leurs traitements par aphérèses (50%) ou ézétimibe (64%). Après 6 semaines de traitement dans la phase « croisée », une réduction statistiquement significative du taux moyen de LDL-c (critère de jugement principal) a été démontrée sous rosuvastatine 20 mg par rapport au placebo : 396 mg/dL versus 481 mg/dL, soit une différence absolue de 85,4 mg/dL (différence relative = -22,3% ; IC95% [-33,5, -9,1], p<0,005).

Pour chacun des trois critères de jugement secondaires hiérarchisés (cholestérol total, non-HDL-c et ApoB), une réduction statistiquement significative a été démontrée après 6 semaines de traitement par rosuvastatine par rapport au placebo (p<0,05).

Dans l'étude d'extension HYDRA LTE, ouverte, d'une durée de 72 semaines de traitement supplémentaire, les 9 patients inclus ont été traités par 20 mg de rosuvastatine par jour (titration possible jusqu'à un maximum de 40 mg/jour). Au cours de cette étude, les patients pouvaient être mis sous aphérèses, ézétimibe et/ou chélateurs des acides biliaires comme traitement concomitant. La durée moyenne d'exposition à la rosuvastatine 20 mg a été de 390,6 jours durant l'étude HYDRA LTE. Au total, 5 patients ont arrêté prématurément l'étude ; les motifs d'arrêt ont été le retrait du consentement et l'instauration d'un traitement concomitant non autorisé. La réduction du taux de LDL-c a été maintenue tout au long de cette étude d'extension, avec une réduction comprise -12,1% et - 21,3% selon la visite de l'étude.

Tolérance

Dans l'étude HYDRA, 27% des patients (n=3/11) de la phase d'instauration de la rosuvastatine, 29% des patients de la phase « croisée » (n=4/14) (8% sous rosuvastatine 20 mg et 29% sous placebo) et 8% des patients de la phase d'entretien sous rosuvastatine (n=1/13) ont rapporté au moins un événement indésirable. Dans l'étude d'extension HYDRA LTE, 56% des patients (n=5/9 dont 1 sous rosuvastatine 40 mg/j) ont rapporté au moins un événement indésirable.

Dans ces deux études, la majorité des événements ont été d'intensité légère à modérée. Seul un patient de l'étude HYDRA a rapporté un événement considéré comme lié au traitement ; il s'agissait d'une diminution du bicarbonate sérique. Aucun événement indésirable grave ou ayant conduit à un arrêt de traitement ou au décès du patient ou aucun cas de rhabdomyolyse ou de myopathie n'a été signalé au cours des deux études. Le profil de tolérance chez ces patients semble similaire avec celui déjà connu.

Discussion

L'efficacité de la rosuvastatine (CRESTOR) chez les enfants âgés de 6 à 17 ans avec HFHo a été démontrée uniquement sur la réduction d'un critère de jugement biologique, le taux de LDL-c. Il n'existe, à ce jour, pas de donnée justifiant de l'efficacité de la rosuvastatine en termes de morbi-mortalité dans la population pédiatrique avec hypercholestérolémie familiale homozygote.

Il est souligné les points suivants :

- La majorité des patients inclus dans l'étude HYDRA (71%) ont reçu une posologie initiale de 10 mg de rosuvastatine avec une titration forcée à 20 mg pendant la phase « croisée », alors que l'AMM préconise une dose initiale de 5 à 10 mg en fonction de l'âge, du poids et de l'utilisation précédente d'une statine, et un ajustement posologique en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement.
- Aucune valeur cible de taux de LDL-c n'était disponible dans l'étude pour évaluer le pourcentage de patients répondeurs.
- Près de 29% des patients étaient déjà traités par 20 mg de rosuvastatine lors de l'inclusion dans l'étude.
- Plus de 50% des patients était prétraités par ézétimibe lors de l'instauration de la rosuvastatine mais ont maintenu leur traitement à une dose stable tout au long de l'étude HYDRA.
- L'étude a inclus sept enfants avec un stade I de l'échelle de Tanner (50%), alors que l'AMM réserve l'utilisation de la rosuvastatine chez les patients avec un stade II à V de l'échelle de Tanner, ce qui peut avoir un impact sur l'extrapolation des données.
- Le taux de LDL-c moyen à l'inclusion était de 415,9 mg/dL (entre 152 mg/dL et 716 mg/dL), ce qui était inférieur au taux de LDL-c prédéfini par les critères d'inclusion (< 500 mg/dL), mais reste néanmoins élevé pour inclure ces patients.
- L'utilisation de CRESTOR à plus long terme (≥ 2 ans) est limitée.

Enfin, aucune étude de comparaison directe de CRESTOR versus les autres statines recommandées dans les HFHo n'a été réalisée, alors que la comparaison directe était réalisable. Compte tenu de ces éléments, l'impact de CRESTOR sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, CRESTOR apporte une réponse partielle au besoin médical identifié et vient couvrir un usage hors-AMM.

► **Hypercholestérolémies pures non familiales et dyslipidémies mixtes**

Aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire dans le traitement des hypercholestérolémies pures non familiales et dyslipidémies mixtes dans la population pédiatrique. Il n'existe ainsi pas de donnée justifiant de l'efficacité de la rosuvastatine dans cette population.

En conséquence, CRESTOR n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié chez les enfants âgés de 6 à 9 ans atteints d'hypercholestérolémie non familiale et dyslipidémie mixte.

08.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'études en cours ou à venir, à ce jour, en pédiatrie.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Hypercholestérolémies familiales

L'hypercholestérolémie familiale de l'enfant doit être prise en charge dans des centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme. L'objectif du traitement est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires. Des mesures hygiéno-diététiques et une correction des facteurs de risque associés doivent systématiquement être mises en place. Chez les enfants âgés de plus de 10 ans, l'objectif est d'atteindre une valeur de LDL-c < 135 mg/dL, alors que chez les enfants plus jeunes l'objectif est d'obtenir une réduction d'au moins 50% par rapport à la valeur avant traitement⁴.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Les enfants atteints d'HFHe avec des taux de LDL-c extrêmement élevés (≥ 400 mg/dL) doivent recevoir un traitement hypolipémiant le plus précocement possible⁴. Dans les autres cas, si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines sont recommandées en première intention et sont généralement instaurées à partir de 8 ans. Elles doivent être instaurées à la dose la plus faible recommandée et être augmentées en fonction de la réponse et de la tolérance du patient. Néanmoins, d'après les recommandations⁴, l'âge exact auquel doit être débuté les statines est une question de jugement clinique. En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe ou la cholestyramine est recommandée. Pour les patients très éloignés des objectifs de cholestérolémie malgré un traitement hypolipémiant optimisé, le recours à des LDL-aphérèses doit être envisagé dans un centre spécialisé.

Place de CRESTOR dans la stratégie thérapeutique :

CRESTOR est un traitement de première intention dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

La prise en charge de l'HFHo repose sur la combinaison de mesures hygiéno-diététiques, d'un traitement hypolipémiant précoce et d'aphérèses des lipoprotéines en milieu spécialisé. Le traitement hypolipémiant doit être instauré le plus précocement possible. Les statines sont le traitement de première intention. En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe ou la cholestyramine est recommandée.

Place de CRESTOR dans la stratégie thérapeutique :

CRESTOR est un traitement de première intention dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

09.2 Hypercholestérolémie non familiale et dyslipidémie mixte

Le traitement hypolipémiant doit être limité aux enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale. Dans les autres cas de dyslipidémie (hypercholestérolémie non familiale et dyslipidémie mixte), la prise en charge repose uniquement sur les mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de graisses, exercice physique, prise en charge des autres facteurs de risque) et le traitement des troubles métaboliques sous-jacents.

Place de CRESTOR dans la stratégie thérapeutique

Considérant :

- l'absence de recommandations mentionnant l'usage des statines, y compris la rosuvastatine, dans le traitement des enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie non familiale ou de dyslipidémie mixte,
- l'absence de données étayant l'intérêt clinique de la rosuvastatine dans cette indication,

la Commission considère que CRESTOR n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des hypercholestérolémies non familiales et des dyslipidémies mixtes chez les enfants âgés de 6 à 9 ans.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants de 6 à 9 ans

- ▶ Les maladies cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote peuvent entraîner des complications graves et engager le pronostic vital du patient.
- ▶ CRESTOR entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ L'efficacité de CRESTOR a été démontrée sur la réduction du taux de LDL-c (critère de jugement biologique), sans donnée clinique sur la morbi-mortalité. Le rapport efficacité/effets indésirables de la rosuvastatine est important dans cette extension d'indication pédiatrique.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, représentées par les autres statines pouvant être utilisées selon l'âge et la sévérité de la maladie.
- ▶ Les spécialités CRESTOR sont des médicaments de première intention chez les enfants âgés de 6 à 9 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote après échec et en association à des mesures hygiéno-diététiques.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par les HFHe,
 - sa prévalence estimée à 1/500,
 - du besoin médical à disposer de médicaments hypolipémiants efficaces et bien tolérés chez les enfants âgés de 6 à 7 ans atteints d'HFHe, pour lesquels aucune statine n'est à ce jour autorisée dans cette tranche d'âge, ce qui viendrait encadrer un usage hors AMM cité dans les recommandations,
 - de la réponse partielle de CRESTOR au besoin médical, en raison de l'impact démontré de CRESTOR sur la réduction du taux de LDL-c mais de l'absence de données cliniques comparatives et de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité,
 - l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie et l'organisation des soins,
- CRESTOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CRESTOR est important dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.

10.1.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote chez les enfants de 6 à 17 ans

- ▶ L'hypercholestérolémie familiale homozygote est une maladie très rare et sévère, qui par ses conséquences cardiovasculaires peut engager le pronostic vital du patient.
- ▶ CRESTOR entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ L'efficacité de CRESTOR a été démontrée sur un critère de jugement biologique dans cette population pédiatrique, la réduction du taux de LDL-c, sans donnée clinique sur la morbi-mortalité.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la rosuvastatine est important dans cette extension d'indication.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, représentées par les autres statines autorisées (simvastatine) ou utilisées en hors-AMM (pravastatine, atorvastatine, fluvastatine) dans cette extension d'indication.

► Les spécialités CRESTOR sont des médicaments de première intention chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en association à des mesures hygiéno-diététiques.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par les HFHo,
- la rareté de cette maladie avec une prévalence de 1 cas/1 million,
- du besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la population pédiatrique ; et d'encadrer un usage hors AMM cité dans les recommandations,
- de la réponse partielle de CRESTOR au besoin médical, en raison de l'impact démontré de CRESTOR sur la réduction du taux de LDL-c et de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité,
- de l'impact de CRESTOR sur un critère biologique, la réduction du taux de LDL-c,
- l'absence de démonstration d'un impact de CRESTOR sur la qualité de vie et l'organisation des soins,

CRESTOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CRESTOR est important dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

10.1.3 Hypercholestérolémies pures non familiales et dyslipidémies mixtes chez les enfants de 6 à 9 ans

► Les maladies cardio-vasculaires favorisées par les hypercholestérolémies pures et les dyslipidémies mixtes peuvent engager le pronostic vital et impacter la qualité de vie par suite de complications.

► CRESTOR entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► En l'absence de données permettant de documenter l'efficacité de CRESTOR dans la population pédiatrique atteinte d'hypercholestérolémie pure non familiale et de dyslipidémie mixte, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (pravastatine et simvastatine).

► Considérant :

- l'absence de recommandations mentionnant l'usage des statines, y compris la rosuvastatine, dans le traitement des enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie non familiale ou de dyslipidémie mixte,
 - l'absence de données étayant l'intérêt clinique de la rosuvastatine dans cette indication,
- CRESTOR n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la prévalence et la faible gravité des hypercholestérolémies non familiales et des dyslipidémies mixtes chez les enfants,
- l'absence de réponse de CRESTOR au besoin médical, faute de données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité ou la tolérance de la rosuvastatine dans cette extension d'indication,
- l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins et la qualité de vie,

CRESTOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CRESTOR **est insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans atteints d'hypercholestérolémies pures non familiales ou de dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants de 6 à 9 ans

Prenant en compte dans l'étude non comparative CHARON :

- la démonstration de l'efficacité de CRESTOR sur la réduction du taux de LDL-c (critère de jugement biologique) chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et atteints d'HFHe,
- l'absence de données sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité dans cette population pédiatrique,
- l'absence de comparaison par rapport à un placebo ou d'autres statines utilisées dans cette indication, alors que cette comparaison était réalisable,
- du besoin médical important dans cette maladie, et l'usage déjà établi des statines (cf. recommandations),
- du profil de tolérance connu de CRESTOR et similaire à celui dans la population adulte, avec néanmoins des incertitudes sur la tolérance à long terme, en l'absence de données > 2 ans,

la Commission considère que CRESTOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants âgés de 6 à 9 ans. La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés dans le Chapitre 06 de cet avis.

10.2.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote chez les enfants de 6 à 17 ans

Prenant en compte dans l'étude comparative HYDRA et l'étude d'extension HYDRA LTE :

- la démonstration de l'efficacité de CRESTOR par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-c (critère de jugement biologique) chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et atteints d'HFHo,
- l'absence de données sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité dans la population pédiatrique,
- l'absence de comparaison directe par rapport aux autres statines (hors-AMM) dans cette indication, alors que cette comparaison était réalisable,
- du besoin médical important dans cette maladie, et l'usage déjà établi des statines (cf. recommandations),
- du profil de tolérance connu de CRESTOR et similaire à celui dans la population adulte, avec néanmoins des incertitudes sur la tolérance à long terme, en l'absence de données > 2 ans,

la Commission considère que CRESTOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale homozygote chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans. La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés dans le Chapitre 06 de cet avis.

10.2.3 Hypercholestérolémies pures non familiales et dyslipidémies mixtes chez les enfants âgés de 6 à 9 ans

Sans objet.

010.3 Population cible

10.3.1 Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants de 6 à 9 ans

La prévalence des formes hétérozygotes des hypercholestérolémies est estimée à 1/500¹⁵. D'après les données de l'INSEE 2018, 3 339 668 enfants sont âgés de 6 à 9 ans en France.

Ainsi, après extrapolation à la France, la population cible de CRESTOR dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants âgés de 6 à 9 ans est estimée à 6 700 patients.

10.3.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote chez les enfants de 6 à 17 ans

La prévalence des formes homozygotes des hypercholestérolémies est estimée à 1/1 000 000⁵. D'après les données de l'INSEE 2018, 10 033 738 enfants sont âgés de 6 à 17 ans en France.

Après extrapolation, la population cible de CRESTOR dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote est estimée à 10 patients.

10.3.3 Hypercholestérolémies pures non familiales et dyslipidémies mixtes chez les enfants de 6 à 9 ans

Sans objet.

¹⁵ Girardet JP. [Management of children with hypercholesterolemia]. Arch Pediatr. 2006;13:104-110

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 :

- le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante,
- le traitement des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

La Commission donne un **avis défavorable** 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 le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans atteints d'hypercholestérolémies pures non familiales ou de dyslipidémies mixtes.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de CRESTOR 5 mg comprimé pelliculé, CRESTOR 10 mg comprimé pelliculé et CRESTOR 20 mg comprimé pelliculé.