

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

EZETROL (ézétimibe), hypocholestérolémiant

Intérêt thérapeutique chez l'enfant de plus 6 ans comparable à celui de l'adulte.

L'essentiel

- ▶ Comme chez l'adulte, EZETROL est indiqué chez l'enfant à partir de 6 ans, dans :
 - l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote familiale et non familiale), en association à une statine, chez les personnes non contrôlés par une statine seule ou en monothérapie, chez les patients ayant une contre-indication ou une intolérance à une statine,
 - l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo),
 - la sitostérolémie homozygote.
- ▶ L'efficacité de l'ézétimibe en association à la simvastatine a été démontrée en termes de réduction des taux de LDL-c, chez des enfants de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et en monothérapie chez des enfants de 6 à 10 ans ayant hypercholestérolémie primaire, majoritairement familiale. En l'absence d'étude spécifique chez les patients avec HFHo ou sitostérolémie, l'efficacité de l'ézétimibe chez les enfants atteints de ces deux pathologies ne peut être clairement établie.
- ▶ Il n'existe, à ce jour, pas de donnée d'efficacité à long terme permettant de justifier une diminution de la morbi-mortalité à l'âge adulte des patients traités pendant l'enfance.
- ▶ La sécurité d'emploi d'EZETROL, en association avec la simvastatine, a été évaluée notamment chez des patients âgés de 10 à 17 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Dans cette étude, aucun effet indésirable sur la croissance ou la maturité sexuelle des adolescents garçons ou filles, ou sur la longueur du cycle menstruel des filles n'a été décelé.

Stratégie thérapeutique

Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

Chez la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des 5 statines actuellement disponibles (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) et qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes.

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

Chez les adultes dyslipidémiques et chez lesquels un traitement par statine est mal toléré, le choix s'effectue entre : fibrates, colestyramine et ézétimibe. Chez l'enfant, des données sont disponibles seulement pour l'ézétimibe.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote et sitostérolémie

Elles sont prises en charge dans les centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme. Leur pronostic est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-c et de son exposition artérielle permanente à un excès fixe de LDLc depuis la naissance. L'objectif du traitement est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires.

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

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Chez les enfants à partir de 6 ans et chez les adolescents atteints d'une HFHo non contrôlée ou intolérants aux statines, il n'existe pas d'étude spécifique démontrant l'efficacité du traitement. Néanmoins, une étude réalisée chez 48 patients dont 7 âgés de 10 à 17 ans semblerait indiquer que l'efficacité de l'ézétimibe n'est pas différente chez les adultes et les enfants.

Données cliniques

- Dans une étude, l'objectif a été de comparer l'efficacité de l'ézétimibe 10 mg en association à la simvastatine 10, 20 ou 40 mg par rapport à la simvastatine seule en termes de réduction du LDL-c à 6 semaines chez 247 adolescents de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Après 6 semaines de traitement, une réduction significativement plus importante du taux de LDL-c a été observée dans les groupes ézétimibe + simvastatine par rapport à la simvastatine seule : $-49,45\% \pm 1,19$ versus $-34,43\% \pm 1,22$, différence $-15,03\%$ IC 95% $[-18,36 ; -11,70]$, $p < 0,01$.
- Dans une autre étude, l'objectif a été de comparer l'efficacité de l'ézétimibe au placebo en termes de réduction des taux de LDL-c à 12 semaines chez 138 enfants de 6 à 10 ans présentant une hypercholestérolémie primaire (familiale ou non). Après 12 semaines de traitement, une réduction significativement plus importante du taux de LDL-c a été observée dans le groupe ézétimibe par rapport au placebo : $-27,7\%$ $[-30,80 ; -24,69]$ versus $-0,95\%$ $[-4,94 ; 3,04]$, différence $-26,74\%$ $[-30,80 ; -22,69]$, $p < 0,001$.
- Dans les indications HFHo et sitostérolémie, aucune étude spécifique n'a été conduite chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans. Néanmoins, les études précédemment analysées par la Commission avaient inclus des patients pédiatriques et ont évalué ces deux indications :
 - L'étude dans l'HFHo réalisée chez 48 patients dont 7 enfants de 10 à 17 ans,
 - L'étude dans la sitostérolémie, réalisée chez 37 patients dont 5 de 10 à 17 ans.Si les résultats de ces études semblent indiquer que l'efficacité de l'ézétimibe n'est pas différente chez les adultes et les enfants, dans la mesure où les patients n'ont pas été stratifiés *a priori* en fonction de l'âge, les résultats sont purement exploratoires.
- Les effets de l'ézétimibe sur une période de plus de 12 semaines de traitement n'ont pas été étudiés chez les enfants de 6 à 10 ans. EZETROL n'a pas été étudié chez des enfants de moins de 6 ans.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à l'accord préalable du service contrôle médical.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu par EZETROL est important dans les indications de son AMM.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 avril 2016 (CT-14965)
disponible sur www.has-sante.fr

*Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »