

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **CRESTOR** (rosuvastatine), statine

**Intérêt clinique important dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote et celui des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote mais pas d'avantage dans la stratégie thérapeutique**

**Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémies non familiales ou dyslipidémies mixtes**

### L'essentiel

▶ CRESTOR a désormais une AMM dans le traitement des hypercholestérolémies :

- chez les enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes [HFHe]) 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 ;

- chez les enfants âgés de 6 ans à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

▶ L'étude ayant évalué CRESTOR dans le traitement des enfants âgés de 6 à 9 ans avec HFHe et celle ayant évalué ce médicament dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans avec HFHo ont démontré l'efficacité de la rosuvastatine sur un critère de jugement biologique (réduction du taux de LDL-c). Dans chacune des études, il n'y a pas de donnée sur des critères de jugement cliniquement pertinents de morbi-mortalité dans ces populations pédiatriques. Le profil de tolérance connu de CRESTOR est similaire à celui dans la population adulte, avec néanmoins des incertitudes sur la tolérance à long terme, en l'absence de données > 2 ans.

▶ En l'absence de données permettant de documenter l'efficacité de CRESTOR dans le traitement de l'hypercholestérolémie pure non familiale et de dyslipidémie mixte chez les enfants de 6 à 9 ans, son rapport efficacité/effets indésirables ne peut être établi.

### Indications préexistantes\*

CRESTOR avait déjà une AMM dans le traitement des hypercholestérolémies dans d'autres populations et en prévention des événements cardiovasculaires (pour plus de précisions, cf. AMM).

### Stratégie thérapeutique

- 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 traitement.

- **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote**

Les enfants atteints d'HFHe avec des taux de LDL-c extrêmement élevés ( $\geq 400$  mg/dL) doivent recevoir un traitement hypolipémiant le plus précocement possible. Dans les autres cas, si les mesures hygiéno-diététiques

\* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

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 recommandations, 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 du médicament dans la stratégie thérapeutique**

CRESTOR est un médicament 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 du médicament dans la stratégie thérapeutique**

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

#### ■ **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 du médicament 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 et l'absence de données étayant l'intérêt clinique de la rosuvastatine dans cette indication, 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.

## Données cliniques

### Hypercholestérolémies familiales hétérozygotes

■ 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. 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 (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.

■ Au total, 87% des patients (n=172/197) ont rapporté au moins un événement indésirable (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.

■ L'efficacité de la rosuvastatine 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 données justifiant de l'efficacité de la rosuvastatine en termes de morbi-mortalité dans la population pédiatrique avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

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.

### **Hypercholestérolémies familiales homozygotes**

- 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. 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.

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.

- Un total de 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 EI.
- L'efficacité de la rosuvastatine 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 données justifiant de l'efficacité de la rosuvastatine en termes de morbi-mortalité dans la population pédiatrique avec hypercholestérolémie familiale homozygote.

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.

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

Aucune données 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 données justifiant de l'efficacité de la rosuvastatine dans cette population.

## **Intérêt du médicament**

- 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, et 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.
- 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.
- CRESTOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* dans la stratégie thérapeutique dans les 2 indications où le service médical rendu est important.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital dans les 2 indications où le service médical rendu est important.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 février 2019 (CT-17445) disponible sur [www.has-sante.fr](http://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 »