

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 septembre 2018

Date d'examen par la Commission : 21 mars 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 30 mai 2018
a fait l'objet d'une audition le 5 septembre 2018.*

evolocumab

REPATHA 140 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

B/1 stylo prérempli en verre de 1 ml (CIP : 34009 300 285 8 2)

B/2 stylos stylo prérempli en verre de 1 ml (CIP : 34009 300 285 9 9)

B/3 stylos prérempli en verre de 1 ml (CIP : 34009 300 286 0 5)

B/6 stylos (3x2) prérempli en verre de 1 ml (CIP : 34009 300 286 1 2)

Laboratoire AMGEN SAS

Code ATC	C10AX13 (Autres hypolipémiants)
Motifs de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« <u>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte</u> REPATHA est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou, • seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. <p><u>Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie</u> REPATHA est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c, en complément de la correction des autres facteurs de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. |
|--|---|

Pour les résultats des études relatifs aux effets sur le LDL-c, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

<p style="text-align: center;">SMR</p>	<p>La Commission considère que le service médical rendu par REPATHA <u>est important</u> uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients inclus dans l'étude FOURIER à savoir les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée ; - patients inclus dans l'étude REPATHA APHERESIS à savoir les patients adultes présentant une HFHe, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse. <p>Le service médical rendu est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations des indications « hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte » et « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », incluant notamment REPATHA en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, ou - les patients en prévention primaire, ou - les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou - les patients ne recevant pas un traitement optimisé par hypolipémiant.
<p style="text-align: center;">ASMR</p>	<p><u>Dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygotes familiales et non familiales) ou dyslipidémies mixtes, en association à un traitement hypolipémiant optimisé :</u></p> <p>Prenant en compte dans l'étude FOURIER :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de REPATHA en association à une statine versus statine seule en termes de réduction des paramètres biologiques (taux de LDL-c) et de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné de morbi-mortalité) dans une population sélectionnée, - la faible quantité d'effet observée sur le critère combinant les décès cardiovasculaires, les IDM et les AVC (différence absolue de 1,43%), - les incertitudes sur la quantité d'effet et la transposabilité des résultats, au regard du faible pourcentage de patients traités à des doses maximales de statines (29%), - l'absence de bénéfice démontré sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale, - la courte durée de suivi des patients dans l'étude FOURIER (2,2 ans), <p>la Commission considère que l'ajout de REPATHA à un traitement hypolipémiant optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) à la prise en charge des patients adultes, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée.</p> <p><u>Dans les hypercholestérolémies hétérozygotes familiales sévères nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses :</u></p> <p>Prenant en compte <u>dans l'étude REPATHA APHERESIS :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de REPATHA en association à une thérapie hypolipémiante versus des LDL-aphérèses programmées associées à une thérapie hypolipémiante, en termes de réduction des paramètres biologiques (taux de LDL-c) et de réduction du recours à des aphérèses, chez des patients en LDL-aphérèses, - l'absence de bénéfice démontré sur la morbi-mortalité cardiovasculaire dans cette population,

	<p>la Commission considère que l'ajout de REPATHA à un traitement hypolipémiant optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) à la prise en charge des patients adultes présentant une hypercholestérolémie hétérozygote familiale, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.</p> <p><u>Dans les autres situations (cf. SMR insuffisant) :</u> Sans objet</p>
ISP	REPATHA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>REPATHA, en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé, peut être proposé pour la prévention des événements cardiovasculaires uniquement aux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients adultes à très haut risque cardiovasculaire¹, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (préventions secondaire) et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée. En l'absence de comparaison à l'ézétimibe, REPATHA doit être utilisé uniquement en 3^{ème} intention. - patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé, et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses. <p>Il est à noter que peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les études (5% à 10%) ; ainsi, la place de l'evolocumab ne peut être établie dans cette population.</p> <p>Dans les autres situations, faute de donnée clinique, REPATHA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p>
Recommandations	<p>La Commission souhaite le maintien du statut de médicament d'exception pour REPATHA.</p> <p>Elle alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, - les patients qui ne sont pas à très haut risque cardiovasculaire, - les patients ne recevant pas un traitement optimisé (comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée). <p>La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de REPATHA lors de ses prochaines évaluations.</p>

¹ HAS. Fiche mémo – Evaluation du risque cardio-vasculaire. Février 2017.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17 juillet 2015 Extension d'indication dans la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie : 08/05/2018 REPATHA fait l'objet d'un PGR européen (cf. Chapitre 09.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale annuelle réservée aux spécialités en cardiologie, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou de médecine interne. Renouvellement non restreint. Médicament d'exception (statut demandé, cf. Chapitre 11. Recommandation de la Commission de l'avis du 16 décembre 2015).
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C10 Hypolipémiants C10A Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AX Autres hypolipémiants C10AX13 evolocumab

02 CONTEXTE

L'evolocumab est une immunoglobuline monoclonale humaine de type IgG2 qui en se liant à la PCSK9² humaine circulante empêche la liaison de PCSK9 aux récepteurs LDL présents à la surface de la cellule hépatique, évitant ainsi leur dégradation. L'augmentation des récepteurs LDL hépatiques se traduit par une réduction associée du LDL-c sérique.

Lors de son évaluation initiale en date du 16 décembre 2015³, la Commission avait considéré que :

- le SMR de REPATHA était important dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes et, dans l'attente des résultats de l'étude de morbi-mortalité, le SMR était insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou les dyslipidémies mixtes ;
- l'ASMR de REPATHA, en ajout d'un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphéreses, était mineure (ASMR IV) chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée.

Dans son avis la Commission avait souhaité réévaluer REPATHA dans l'ensemble de son indication, notamment sur la base des résultats de l'étude de morbi-mortalité FOURIER.

Sur la base des nouvelles disponibles, notamment de celles issues de l'étude FOURIER, le laboratoire sollicite une nouvelle inscription de REPATHA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication « hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte », **en se limitant aux populations suivantes :**

- « les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et ayant un antécédent d'IDM ou d'AVC non hémorragique ou souffrant d'AOMI symptomatique, et non contrôlée malgré un traitement hypolipémiant optimisé ;

² Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine type 9.

³ Avis de la commission de la Transparence du 16 décembre 2015 relatif à REPATHA. Disponible sur www.has-sante.fr

- *les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote non contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérese. »*

Le laboratoire ne revendique donc pas de réévaluation de REPATHA dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Une extension d'indication dans le traitement des maladies cardiovasculaires athéroscléreuse établie a été octroyée par la Commission européenne le 08/05/2018 sur la base de l'étude FOURIER. La Commission avait souhaité suspendre l'instruction du dossier dans l'attente de ce rectificatif d'AMM.

Les spécialités REPATHA sont, à ce jour, disponibles sous forme de solution injectable en stylo pré-remplie. Le laboratoire sollicite désormais en plus de cette forme, l'inscription d'un nouveau dosage à 420 mg en solution injectable en cartouche. L'inscription de ce nouveau dosage fera l'objet d'un avis distinct de la Commission.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

REPATHA est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- **en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou,**
- **seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.**

Hypercholestérolémie familiale homozygote

REPATHA est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

REPATHA est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- **en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,**
- **seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.**

Pour les résultats des études relatifs aux effets sur le LDL-c, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. »

04 POSOLOGIE

« Avant de débuter le traitement par REPATHA, certaines causes secondaires de l'hyperlipidémie ou de la dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues.

Posologie

Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte chez l'adulte : La dose recommandée de REPATHA est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes.

Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans : La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie chez l'adulte

La dose recommandée de REPATHA est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes.

Patients insuffisants rénaux : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ; voir la rubrique 4.4 pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

Patients insuffisants hépatiques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère; voir la rubrique 4.4 pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée et sévère.

Patients âgés (≥ 65 ans) : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de REPATHA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de REPATHA chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée. »

Hypercholestérolémie non familiale et dyslipidémie mixte

L'hypercholestérolémie 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 des complications cérébro ou cardiovasculaires et conduire au décès des patients. Les maladies cardiovasculaires demeurent une des principales causes de morbidité et de mortalité, malgré l'amélioration de leur prise en charge.

La prévention des événements cardiovasculaires chez ces patients repose sur une prise en charge globale basée sur des mesures hygiéno-diététiques et une approche médicamenteuse.

Chez la majorité des patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de graisses, exercice physique, prise en charge des autres facteurs de risque en particulier le tabagisme) n'ont pas été suffisantes, le besoin thérapeutique est théoriquement couvert par l'utilisation des 5 statines (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes. En cas d'efficacité insuffisante, une augmentation progressive des posologies jusqu'à la posologie maximale doit être envisagée.

En cas d'échec du traitement par statine à la posologie optimale, une association avec l'ézétimibe est recommandée, ou en dernier lieu une association avec la colestyramine.

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

En prévention secondaire, le traitement repose sur l'utilisation des statines.

Malgré l'ensemble des traitements hypolipémiants disponibles, certains patients peuvent cependant rester non contrôlés.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie de transmission autosomique dominante caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c circulant. La forme hétérozygote (HFHe) est la plus fréquente.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ Cuchel M et al for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. 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

⁷ HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines juillet 2010

⁸ Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J.2016;37:2999-3058

⁹ HAS. Fiche mémo - Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février 2017

¹⁰ HAS. Guide Parcours De Soins – Maladie Coronarienne Stable. Septembre 2016

L'hypercholestérolémie familiale sévère est prise en charge dans des centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme.

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

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

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

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

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

La prise en charge repose sur les hypolipémiants associées à des mesures hygiéno-diététiques. Les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou à la colestyramine.

Des LDL-aphérèses peuvent également être proposées aux patients ayant des taux élevés de LDL-c malgré un traitement hypolipémiant optimisé, et relèvent d'un recours spécialisé.

Malgré l'ensemble des traitements hypolipémiants disponibles, certains patients peuvent cependant rester non contrôlés.

Conclusion sur la couverture du besoin médical

Il persiste un besoin médical de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez les patients non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé (bien conduit, à dose maximale), en complément des mesures hygiéno-diététiques.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de REPATHA sont les autres hypolipémiants indiqués dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) et les dyslipidémies mixtes, et en prévention secondaire dans les maladies cardiovasculaires athéroscléreuses établies, en association avec une statine seule ou en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis SMR /ASMR	Prise en charge
EZETROL (ézétimibe) MSD	Non	<u>Hypercholestérolémie primaire</u> EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.	27/05/2009 (inscription) 25/11/2015 (renouvellement d'inscription) SMR important <u>Hypercholestérolémie primaire chez les patients non contrôlés par une statine</u> : ASMR IV en association aux statines. <u>Hypercholestérolémie primaire chez les patients pour lesquels un traitement par statine est contre-indiqué ou mal toléré</u> : ASMR IV en l'absence de données de morbi-mortalité.	Oui
		<u>Prévention des événements cardiovasculaires</u> EZETROL est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir la rubrique 5.1) chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine ou avec l'initiation concomitante d'une statine.	05/04/2017 (extension d'indication) SMR important chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA en complément d'un traitement en cours par simvastatine. SMR insuffisant chez les patients non prétraités par simvastatine. ASMR V dans la prise en charge des patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA en complément d'un traitement en cours par simvastatine.	
QUESTRAN (colestyramine) BRISTOL-MYERS SQUIBB	Non	Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frederickson) y compris xanthomatose : - lorsque le régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant ; - lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et (ou) qu'il existe des facteurs de risque associés.	05/12/2012 (inscription) SMR important -	Oui
LIPANTHYL (fénofibrate) et	Non	LIPANTHYL est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (telles que	22/01/2014 (renouvellement d'inscription / extension d'indication)	Oui

génériques <i>MYLAN MEDICAL SAS</i>		exercice, perte de poids) dans les cas suivants : - Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol. - Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée. - Hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.	SMR important -	
LIPANOR (ciprofibrate) <i>SANOFI- AVENTIS</i>	Non	LIPANOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que l'exercice, perte de poids) dans les cas suivants : - Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol, - Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.	05/12/2012 (renouvellement d'inscription) SMR important -	Oui
BEFIZAL (bézafibrate) <i>ARROW GENERIQUE</i>	Non	Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (type IIb et III) : - lorsqu'un régime adapté assidu s'est avéré insuffisant, - d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risques associés. La poursuite du régime est toujours indispensable. A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais contrôlés à long terme, démontrant l'efficacité du bézafibrate dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose.	18/12/2013 (renouvellement d'inscription) SMR important -	Oui
PRALUENT¹¹ (alirocumab) <i>SANOFI- AVENTIS</i>	Oui	PRALUENT est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. L'effet de PRALUENT sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.	22/03/2017 (inscription) SMR important en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, non contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérese. SMR insuffisant dans les autres indications de l'AMM. ASMR IV en association à un traitement hypolipémiant optimisé dans la prise en charge de patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, non contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérese.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

¹¹ Développement clinique concomitant à celui de REPATHA.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées chez certains patients avec HF familiale, en association aux médicaments hypolipémiants.

Les indications de LDL-aphérèse selon les recommandations de la NSFA⁴ sont un taux LDL-c > 3 g/L en prévention primaire et > 2 g/L en prévention secondaire malgré une prise en charge médicamenteuse optimale.

Conclusion

Situations cliniques ayant obtenu un SMR suffisant

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à REPATHA chez les patients à très haut risque cardiovasculaire, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée (3^{ème} intention).

L'aphérèse est un comparateur cliniquement pertinent de REPATHA chez les patients adultes présentant une HFHe, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse (dernière ligne de traitement).

Situations cliniques ayant obtenu un SMR insuffisant :

Selon la situation clinique, les comparateurs cliniquement pertinents sont EZETROL (ézétimibe), QUESTRAN (colestyramine), les fibrates et PRALUENT (alirocumab).

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'AMM européenne a été validée par l'EMA en date du 17/07/2015 ; les procédures d'accès au remboursement sont actuellement en cours dans la plupart des pays européens.

Pays	AMM	
	Oui / Non	Indications
Europe	Oui (17/07/2015)	<p><u>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte</u> REPATHA est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. <p><u>Hypercholestérolémie familiale homozygote</u> REPATHA est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. L'effet de REPATHA sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »</p>
Australie	Oui (04/12/2015)	<p>REPATHA is indicated as an adjunct to diet and exercise in :</p> <p><u>Primary hypercholesterolemia</u> REPATHA is indicated in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) or clinical atherosclerotic cardiovascular disease (CVD):</p> <ul style="list-style-type: none"> in combination with a statin or statin with other lipid lowering therapies, or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin intolerant. <p>The effect of REPATHA on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.</p> <p><u>Homozygous familial hypercholesterolemia</u> REPATHA is indicated in adults and adolescents aged 12 years and over with homozygous familial hypercholesterolemia in combination with other lipid lowering therapies.</p>
Etats-Unis	Oui (27/08/2015)	<p>REPATHA is a PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) inhibitor antibody indicated as an adjunct to diet and :</p> <ul style="list-style-type: none"> maximally tolerated statin therapy for treatment of adults with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) or clinical atherosclerotic cardiovascular disease (CVD), who require additional lowering of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C); other LDL-lowering therapies (e.g., statins, ezetimibe, LDL apheresis) in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) who require additional lowering of LDL-C. <p><u>Limitations of Use</u></p>

		The effect of REPATHA on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined
Canada	Oui (10/09/2015)	<u>Primary Hyperlipidemia</u> REPATHA is indicated as an adjunct to diet and maximally tolerated statin therapy in adult patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) or clinical atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) , who require additional lowering of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The effect of REPATHA on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined. <u>Homozygous Familial Hypercholesterolemia</u> REPATHA is indicated as an adjunct to diet and other LDL-lowering therapies (eg, statins, ezetimibe, LDL apheresis) in adult patients
Japon	Oui (22/01/2016)	<u>Primary Hyperlipidemia</u> REPATHA is indicated as an adjunct to diet and maximally tolerated statin therapy for the treatment of adults with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) or clinical atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) , who require additional lowering of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). <u>Homozygous Familial Hypercholesterolemia</u> REPATHA is indicated as an adjunct to diet and other LDL-lowering therapies (e.g., statins, ezetimibe, LDL apheresis) for the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) who require additional lowering of LDL-C. <u>Limitations of Use</u> The effect of REPATHA on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non	Périmètre / Conditions particulières
Royaume Uni	Oui (Juin 2016)	NICE Final Guidance published on 22.06.2016: <ul style="list-style-type: none"> The dosage is 140 mg every 2 weeks and Primary non-familial hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia : <ul style="list-style-type: none"> With CVD (High risk) with existing CVD with LDL-C persistently ≥ 4.0mmol/L With CVD (Very high risk) with recurrent CV events/polyvascular disease with LDL-C persistently ≥ 3.5mmol/L Heterozygous familial hypercholesterolaemia: <ul style="list-style-type: none"> Without CVD with LDL-C persistently ≥ 5.0mmol/L With CVD with LDL-C persistently ≥ 3.5mmol/L <p>HoFH: WALES - approval for HoFH on 26.07.2016 England - NHS England are currently finalising positive recommendations for the reimbursement of Repatha in HoFH which we anticipate will be confirmed in late September and in line with NICE recommendations for HeFH</p>
Espagne	Oui (Février 2016)	<ul style="list-style-type: none"> Patients not controlled with highest tolerated doses of statins and established CardioVascular disease (ischaemic cardiopathy, stroke, peripheral arterial disease) with ldl level higher than 100mg/dL Patients with HoFH not controlled with highest tolerated doses of statins and with LDL level higher than 100mg/dL Patients with HeFH not controlled with highest tolerated doses of statins and with LDL level higher than 100mg/dL Any patient in the previous three subgroups that are intolerant to statins and have LDL levels higher than 100mg/dL Therapeutic Protocol Drug dispensing through Hospital Pharmacies
Italie	Oui (Septembre 2016)	<ul style="list-style-type: none"> HoFH ≤ 80 years HeFH in PP with C-LDL ≥ 130 mg/dL despite at least 6 months of treatment with high intensity statins (atorvastatin 40-80mg OR rosuvastatin 20mg-40mg) + ezetimibe or with demonstrated intolerance to statins SP patients ≤ 80y with familial or non-familial hypercholesterolemia, or with mixed dyslipidemia, with a C-LDL ≥ 100 mg/dL despite at least 6 months of treatment with high intensity statins (atorvastatin 40-80mg OR rosuvastatin 20mg-40mg) + ezetimibe or with demonstrated intolerance to statins
Allemagne	Oui (Septembre 2015)	<p>Patients with HoFH (on diet and maximum lipid-lowering therapy) or</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with HeFH-, non-fam. Hypercholesterolemia- or mixed Dyslipidaemia who have their LDL-C not sufficiently lowered to goal and have been on LLT max/diet – documented for 12 months Additional requirements for secondary prevention patients: (HeFH-, non-fam. Hypercholesterolemia- or mixed Dyslipidaemia) <ul style="list-style-type: none"> have a diagnosed vascular disease have other risk factors for CV events Additional requirements for primary prevention HeFH patients: <ul style="list-style-type: none"> He FH diagnosed Consideration of family risk profile
Canada	Oui (Juin 2016)	The CADTH Canadian Drug Expert Review Committee (CDEC) recommends that evolocumab be listed as an adjunct to diet and maximally tolerated statin therapy in adult patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), who require additional lowering of low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-C), if the following clinical criteria and condition are met: Clinical Criteria: <ul style="list-style-type: none"> Patient has a confirmed diagnosis of HeFH. Patient is unable to reach LDL-C target (i.e., LDL-C < 2.0 mmol/L). Patient is currently receiving optimally tolerated standard of care (typically statins with or without ezetimibe).

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	16 décembre 2015 (Inscription)
Indications	<u>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte</u> REPATHA est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : <ul style="list-style-type: none">• en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou,• seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. <u>Hypercholestérolémie familiale homozygote</u> REPATHA est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. L'effet de REPATHA sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.
SMR	Dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou les dyslipidémies mixtes, le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. Dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes, le service médical rendu est important .
ASMR	L'ajout de REPATHA à un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphérèses, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).
Etudes demandées	La Commission réévaluera ce médicament notamment sur la base des résultats de l'étude de morbi-mortalité (FOURIER)

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En 2015, REPATHA a obtenu un SMR insuffisant dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou les dyslipidémies mixtes notamment sur la base de 6 études ayant évalué l'efficacité de l'evolocumab sur la réduction d'un critère biologique, le taux de LDL-c :

- l'étude LAPLACE-2 randomisée, en double aveugle, qui avait démontré une réduction significative des taux de LDL-c versus placebo après 12 semaines chez 1 896 patients avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte ;
- l'étude DESCARTES randomisée, en double aveugle, qui avait démontré réduction significative des taux de LDL-c versus placebo après 52 semaines de traitements chez 901 patients avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte ;
- l'étude MENDEL-2, randomisée, en double aveugle, qui avait démontré une réduction significative des taux de LDL-c versus placebo et ézétimibe après 12 semaines de traitement chez 614 patients intolérants aux statines ou chez lesquels les statines sont contre-indiquées avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte et un risque cardiovasculaire faible à modéré (risque CV $\leq 10\%$ à 10 ans) ;
- l'étude GAUSS-2, randomisée, en double aveugle, qui avait démontré une réduction significative des taux de LDL-c versus ézétimibe après 12 semaines de traitement chez 307 patients avec hypercholestérolémie intolérants à au moins deux statines ;
- l'étude RHUTERFORD-2 randomisée en double aveugle qui avait démontré une réduction significative des taux de LDL-c versus placebo après 12 semaines de traitement chez 329 patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote traités par doses stables de statines ;

- l'étude de suivi (TAUSSIG) non comparative, en ouvert, qui a montré une réduction des taux de LDL-c (critère de jugement secondaire descriptif) après 2 ans de suivi chez 242 patients avec hypercholestérolémie familiale (HFHo et HFHe sévère).

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'inscription dans cette indication, les nouvelles données d'efficacité de REPATHA reposent principalement sur 2 études cliniques réalisées dans des populations différentes :

- Une étude randomisée en double aveugle (FOURIER), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de morbi-mortalité de l'evolocumab versus placebo chez des patients à très haut risque cardiovasculaire (prévention secondaire) non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé par statines à doses maximales tolérées, avec ou sans autre hypolipémiant.
- Une étude randomisée en ouvert (REPATHA APHERESIS), dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'evolocumab versus des LDL-aphérèses programmées sur le recours à des séances d'aphérèses conditionnelles chez des patients avec HFHe et traités par LDL-aphérèses en raison d'un taux de LDL-c non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé (statines à doses maximales tolérées \pm autre hypolipémiant).

Le laboratoire a également fourni une étude randomisée en double-aveugle (GLACOV), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'evolocumab versus placebo sur l'évolution de la plaque d'athérome chez des patients coronariens nécessitant une angiographie coronaire et avec des taux de LDL-c non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimal (statine \pm autre hypolipémiant). Les données d'efficacité de cette étude ne seront pas détaillées dans cet avis étant donné que la plaque d'athérome n'est pas un critère intermédiaire des événements cardiovasculaires.

09.1 Rappel des données de l'évaluation initiale (avis du 16 décembre 2015)

Seules les données relatives aux hypercholestérolémies primaires (familiales hétérozygotes ou non familiales) et dyslipidémies mixte sont rappelées ci-dessous.

« L'efficacité de REPATHA a été évaluée uniquement sur la réduction d'un critère biologique, le taux de LDL-c.

Principales données d'efficacité

Hypercholestérolémies primaires et dyslipidémies mixtes :

Dans l'étude de phase III (LAPLACE), randomisée en double aveugle réalisée chez 1 896 patients, après 12 semaines de traitement une réduction significative ($p < 0,001$) des taux de LDL-c (réductions comprises entre 54,98 et 76,29%) a été observée dans les groupes evolocumab (Q2S et QM) versus placebo. Une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes evolocumab (Q2S et QM) versus placebo des moyennes des taux observés à S10 et S12 (réductions comprises entre 62,82 et 74,92%). A noter que les patients avaient un taux moyen de LDL-c à l'inclusion relativement bas (109,1 (41,1) mg/dl).

Une réduction significative du LDL-c a également été observée versus ézétimibe. A noter que 8% des patients recevaient de l'ézétimibe avant la randomisation, quel que soit le groupe de traitement.

Dans l'étude de phase III (DESCARTES), randomisée, en double aveugle réalisée chez 901 patients avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte traités par 4 stratégies hypolipémiantes définies selon leur risque cardio-vasculaire (NCEP ATP III), après 52 semaines de traitement une réduction significative ($p < 0,001$) des taux de LDL-c a été observée dans le groupe evolocumab QM versus placebo : 51,45% (1,20) versus 6,03% (1,69), différence de réduction de 56,97% (2,10), $p < 0,001$. A noter que les patients avaient un taux moyen de LDL-c à l'inclusion relativement bas (104 mg/dl). Cette réduction du LDL-c a été observée dans les 4 groupes de stratégies hypolipémiantes définies selon le risque cardio-vasculaire des patients avec

une réduction de l'amplitude de la différence observée corrélée à l'intensification des traitements hypolipémiants associés.

Hypercholestérolémies familiales hétérozygotes :

Dans l'étude de phase III (RUTHERFORD), comparative randomisée en double aveugle réalisée chez 329 patients après 12 semaines de traitement une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes evolocumab versus placebo :

- 60,77% (1,51) dans le groupe evolocumab Q2S versus -1,32% (3,10), différence de réduction de 59,23% (2,98), $p < 0,001$.
- 56,29% (2,14) dans le groupe evolocumab QM versus +4,76% (3,74), différence de réduction de 61,27% (3,91), $p < 0,001$.

De même une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes evolocumab versus placebo sur les moyennes des taux observés à S10 et S12 :

- 60,74 % (1,35) dans le groupe evolocumab Q2S versus -0,49% (3,10), différence de réduction de 60,15% (2,88), $p < 0,001$.
- 63,62% (1,85) dans le groupe evolocumab QM versus +2,08% (2,75), différence de réduction de 65,55% (2,90), $p < 0,001$.

Cette réduction du LDL-c a été également observée dans les sous-groupes stratifiés a priori : les taux de LDL-c à l'inclusion (< 160 mg/dl versus ≥ 160 mg/dl) et la prise ou non d'ézétimibe.

Patients intolérants aux statines ou chez lesquels les statines sont contre-indiquées :

Dans l'étude de phase III (MENDEL-2), comparative evolocumab 140 mg toutes les 2 semaines (Q2S), evolocumab 420 mg une fois par semaine (QM) versus placebo et ézétimibe, randomisée, en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 614 patients avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte et un risque cardiovasculaire faible à modéré (risque CV $\leq 10\%$ à 10 ans) après 12 semaines de traitement une réduction significative ($p < 0,001$) des taux de LDL-c a été observée avec :

- différence evolocumab (Q2S) versus placebo : - 57,14% (2,03),
- différence evolocumab (QM) versus placebo - 54,78% (1,87).
- différence evolocumab (Q2S) versus ézétimibe : - 39,29% (2,03),
- différence evolocumab (QM) versus ézétimibe : - 37,55% (1,88),

De même une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes evolocumab versus placebo sur les moyennes des taux observés à S10 et S12 :

- différence evolocumab (Q2S) versus placebo : - 56,50% (1,76),
- -différence evolocumab (QM) versus placebo - 57,40% (1,66).
- différence evolocumab (Q2S) versus ézétimibe : - 39,41% (1,76),
- différence evolocumab (QM) versus ézétimibe : - 39,69% (1,66),

Dans l'étude de phase III (GAUSS-2), comparative randomisée, réalisée chez 307 patients avec hypercholestérolémie intolérants à au moins deux statines, après 12 semaines de traitement une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes evolocumab versus ézétimibe :

- 56,25% (1,82) dans le groupe evolocumab Q2S versus -18,48% (1,89) dans le groupe ézétimibe, différence de réduction de 38,06% (2,87), $p < 0,001$.
- 54,26% (1,37) dans le groupe evolocumab QM versus -17,28% (2,00), différence de réduction de 37,55% (2,33), $p < 0,001$.

De même une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes evolocumab versus ézétimibe sur les moyennes des taux observés à S10 et S12 :

- réduction de 36,9% (2,71), $p < 0,001$ dans le groupe evolocumab Q2S,
- réduction de 38,7% (2,21), $p < 0,001$ dans le groupe evolocumab QM.

Données de suivi à long terme

Dans l'étude phase II/III ouverte (TAUSSIG), réalisée chez 242 patients avec hypercholestérolémie familiale (HFHo, $n=100$ et HFHe sévère, $n=142$), l'efficacité était évaluée en tant que critère de jugement secondaire. Les résultats intermédiaires à 2 ans sont disponibles (étude prévue pour 5 ans).

Chez les 142 patients avec HFHe sévère suivis, une réduction des taux de LDL-c a été observée à S4, S12, S24 et S48 (analyse descriptive) : -54,11% (1,51), -54,27% (1,58), -42,03% (7,36) et -55,40% (3,20). Ces résultats ont été observés que les patients soient ou pas sous apherèse.

Chez les 100 patients avec HFHo suivis, une réduction des taux de LDL-c a été observée à S4, S12, S24 et S48 (analyse descriptive) : -25,20% (2,86), -21,01% (2,52), -23,29% (3,56) et -18,70% (3,84). Ces résultats ont été observés que les patients soient ou pas sous apherèse.

Dans l'étude de suivi en ouvert (OSLER 1) qui a inclus des patients ayant terminé l'une des études de phase II (RUTHERFORD, GAUSS, MENDEL, LAPLACE ou YUKAMA, étude japonaise non déposée), une réduction du LDL-c (critère de jugement secondaire) d'environ 50% a été observée dans les groupes evolocumab à l'année 1 et 2 (analyse intermédiaire à 2 ans).

Dans l'étude de suivi en ouvert (OSLER 2) qui a inclus des patients ayant terminé l'une des études pivots (DESCARTES, MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2, RUTHERFORD-2 et deux autres études), une réduction du LDL-c (critère de jugement secondaire) d'environ 50% a été observée dans les groupes evolocumab à l'année 1 (analyse intermédiaire à 2 ans). »

« Discussion :

L'efficacité de l'evolocumab (REPATHA) a été évaluée uniquement sur la réduction d'un critère biologique, le taux de LDL-c. Il n'existe, à ce jour, pas de donnée justifiant de l'efficacité de l'evolocumab en termes de morbi-mortalité. Ces données seront disponibles fin 2017.

Dans l'ensemble de ces études les patients à haut risque cardiovasculaire représentaient 43,5 à 46% des patients inclus sans stratification pour la majorité d'entre elles. Une analyse post-hoc des patients à haut risque CV issus des 4 études de phase III (1401/3433, soit 41% des patients inclus) a été effectuée par le laboratoire ; elle montre des résultats cohérents avec ceux observés dans la population générale (réductions des taux de LDL-c comprises entre 61 et 72%).

Dans la majorité de ces études, l'evolocumab était administré en association aux statines, que les patients aient atteints ou pas les objectifs de LDL-c. Ainsi les taux de LDL-c à l'inclusion étaient relativement bas (environ 105 mg/dl) ce qui rend la prescription de REPATHA discutable chez les patients inclus dans ces études.

Les critères d'inclusion relatifs au seuil de LDL-c dans les études, ont été très différents d'une étude à l'autre.

Il est à noter que peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les études (<4%) ; ainsi, l'efficacité et la tolérance de l'evolocumab ne peut être établie dans cette population.

Il persiste des incertitudes en termes de tolérance notamment en ce qui concerne :

- l'impact de réduction importante des taux de LDL-c et de l'obtention de niveau très bas de LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude en cours) et le risque de diabète,
- le développement d'anticorps.

Il persiste également des incertitudes en termes d'observance des patients avec ce traitement sous forme d'injection SC eu égard aux traitements hypolipémiants actuels tous disponibles par voie orale.

Compte-tenu du mode d'action de cette spécialité (anticorps monoclonal), de son mode d'administration (SC) et des incertitudes en termes d'observance, la population susceptible de bénéficier de ce traitement reste à définir. »

09.2 Nouvelles données d'efficacité

9.2.1 Chez les patients à très haut risque cardiovasculaire (hypercholestérolémies primaires ou dyslipidémies mixtes)

Etude FOURIER ¹²	
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité en termes de morbi-mortalité et la tolérance de l'évolocumab en association à un traitement hypolipémiant optimisé par rapport à un traitement optimisé seul chez des patients avec une maladie cardiovasculaire cliniquement établie (prévention secondaire).
Type d'étude	Phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, comparative versus placebo.
Date et lieux de l'étude	Période : février 2013 à janvier 2017. Lieux : 1 242 centres dans 49 pays (dont la France).
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 40 ans à 85 ans ; - Antécédent de maladie cardiovasculaire cliniquement établie, documentée par au moins l'un des événements suivants : diagnostic d'IDM, d'AVC non hémorragique ou d'AOMI symptomatique¹³ ; - Avoir au moins 1 facteur de risque majeur ou 2 facteurs de risque mineurs : <ul style="list-style-type: none"> o <u>Facteurs de risque majeurs</u> : diabète (type 1 ou 2), âge \geq 65 ans, IDM ou AVC au cours des 6 mois précédant la sélection, diagnostic d'un IDM ou d'un AVC non hémorragique supplémentaire ayant qualifié l'inclusion, tabagisme actif quotidien, antécédent d'AOMI symptomatique documentée si patient éligible par un antécédent d'IDM ou d'AVC non hémorragique ; o <u>Facteurs de risque mineurs</u> : antécédent de revascularisation coronaire non liée à un IDM, maladie artérielle coronaire résiduelle \geq 40% de sténose dans \geq 2 gros vaisseaux, taux HDL-C $<$ 40 mg/dL pour les hommes et $<$ 50 mg/dL pour les femmes, taux hsCRP $>$ 2,0 mg/L, taux LDL-c \geq 130 mg/dL ou non-HDL-C \geq 160 mg/dL, syndrome métabolique¹⁴. - Taux de LDL-c \geq 70 mg/dL ou non-HDL-C \geq 100 mg/dL lors de la sélection malgré un traitement hypolipémiant stable depuis \geq 2 semaines ; - Taux de triglycérides à jeun \leq 400 mg/dL.
Parmi les critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement par LDL-aphérèses ou aphérèses plasmatiques dans les 12 mois précédant la randomisation ; - Traitement par fibrates ou dérivés de fibrates ; excepté le traitement par fénofibrate, si il était stabilisé depuis au moins 6 semaines avant la sélection à une dose appropriée pour la durée de l'étude selon le jugement de l'investigateur ; - Survenue du dernier IDM ou AVC \leq 4 semaines avant randomisation ; - Insuffisance cardiaque classée NYHA III ou IV, ou dernière FEVG connue $<$ 30 % ; - Antécédent connu d'AVC hémorragique ; - Tachycardie ventriculaire récurrente ou non contrôlée ; - Chirurgie cardiaque prévue ou planifiée, ou revascularisation dans les 3 mois suivant la randomisation ; - Hypertension non contrôlée (PAS $>$ 180 mmHg ou PAD $>$ 110 mmHg) ; - Traitement par inhibiteur de la cholesteryl-ester transférase (CETP), par mipomersen

¹² Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376:1713-22

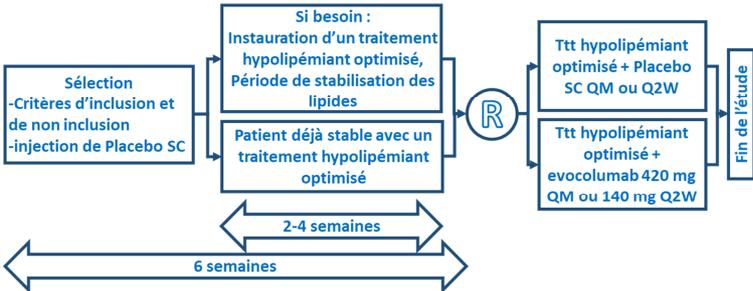
¹³ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, définie par une claudication intermittente avec un indice de pression systolique $<$ 0,85 ou une procédure de revascularisation artérielle périphérique ou une amputation due à une maladie athéroscléreuse.

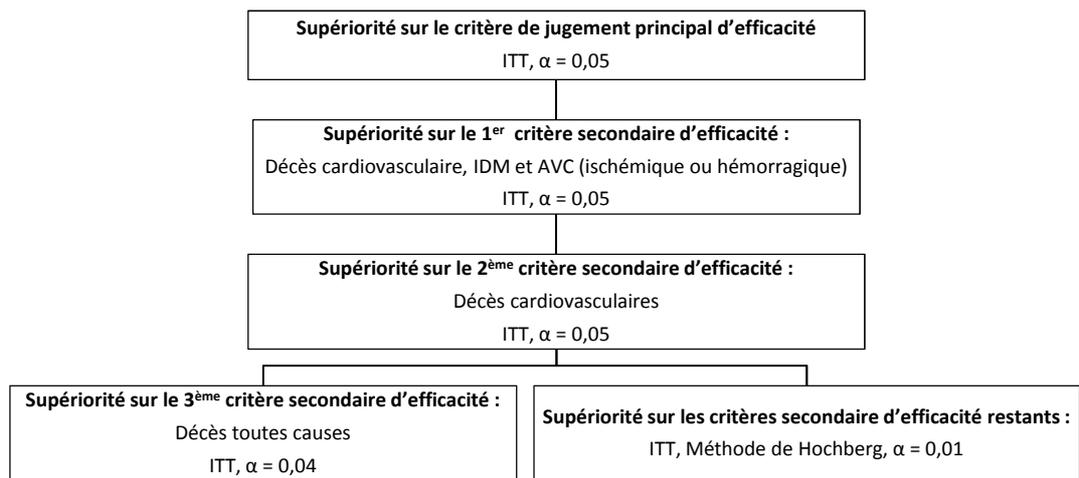
¹⁴ Syndrome métabolique défini par \geq 3 des critères suivants :

- Tour de taille $>$ 102 cm pour les hommes (sauf asiatiques $>$ 90 cm) et $>$ 88 cm pour les femmes (sauf asiatiques $>$ 80 cm et japonaises $>$ 90 cm),
- Triglycéridémie \geq 150 mg/mL mesurée par le laboratoire central,
- HDL-cholestérol $<$ 40 mg/dL pour les hommes et $<$ 50 mg/dL pour les femmes mesuré par le laboratoire central,
- Pression artérielle systolique \geq 130 mg/dL ou diastolique \geq 85 mg/dL ou HTA traitée,
- Glycémie à jeun \geq 100mg/dL mesurée par le laboratoire central.

	<p>ou par lomitapide au cours des 12 mois précédents la randomisation ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement préalable par un inhibiteur de PCSK9 autre qu'evolocumab ou utilisation d'evolocumab < 12 semaines avant la sélection ; - Insuffisance rénale sévère (ClCr < 20 ml/min) ; - Maladie hépatique active ou dysfonction hépatique ; - LDL ou plasma aphérese dans les 12 mois précédent la randomisation ; - Créatine kinase > 5 fois la valeur supérieure de la normale ; - Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires ; - Femmes en âge de procréer sans méthode contraceptive acceptable pendant au moins 1 mois avant la sélection, ou qui ne souhaite pas utiliser une méthode contraceptive pendant l'étude et 15 semaines supplémentaires après la fin du traitement.
Critère de jugement principal	Délai de survenue du premier événement, confirmé par un comité d'adjudication indépendant, parmi les suivants : décès d'origine cardiovasculaire, IDM, hospitalisation pour angor instable, AVC (ischémique ou hémorragique) et revascularisation coronaire.
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires d'efficacité par ordre hiérarchique des tests :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai de survenue du premier événement parmi les décès d'origine cardiovasculaire, les IDM et les AVC (ischémique ou hémorragique) ; - Délai de survenue des décès d'origine cardiovasculaire ; - Délai de survenue des décès toutes causes ; - Délai de survenue du premier IDM (fatal ou non) ; - Délai de survenue du premier AVC ; - Délai de survenue de la première revascularisation coronarienne ; - Délai de survenue du premier événement parmi les décès toutes causes et les hospitalisations pour aggravation d'une insuffisance cardiaque ; - Délai de survenue du premier événement parmi les AVC ischémiques fatal ou non et l'AIT.
Parmi les critères de jugement exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients avec un taux de LDL-c < 70 mg/dL à chaque évaluation planifiée ; - Variation du taux de LDL-c par rapport aux valeurs basales à chaque évaluation planifiée.
Groupes de traitement	<p>Les patients ont été randomisés dans les deux groupes selon un ratio 1 :1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe evolocumab : traitement hypocholestérolémiant optimisé + evolocumab SC 140 mg en injection bimensuelle (Q2S) ou 420 mg en injection mensuelle (QM ; 3 injections en stylo pré-rempli de 140 mg) selon la préférence du patient ; - groupe placebo : traitement hypocholestérolémiant optimisé + placebo SC en injection Q2S ou QM (3 stylos pré-remplis) selon la préférence du patient. <p>Le <u>traitement hypocholestérolémiant optimisé</u> correspondait à une dose appropriée de statine¹⁵ avec ou sans ézétimibe.</p> <p>La randomisation était <u>stratifiée</u> selon le taux de LDL-c à la dernière visite de sélection (LDL-c < ou ≥ 85 mg/dL) et la région géographique.</p> <p><u>Remarque</u> : L'amendement 4 au protocole (en date du 16 juillet 2013 avec 3 150 patients inclus) a permis aux patients d'instaurer le traitement au schéma posologique Q2S ou QM, basé sur leur préférence. Avant l'amendement, les patients instauraient le traitement (evolocumab ou placebo) selon un schéma posologique Q2S. Après les 24 premières semaines de traitement, les patients pouvaient avoir l'occasion, tous les trois mois, d'alterner entre les schémas posologiques Q2S et QM selon leur préférence.</p>

¹⁵ Atorvastatine 40 mg ou 80 mg, rosuvastatine 10 mg, 20 mg ou 40 mg, simvastatine 80 mg. Pour les patients recevant atorvastatine 20 mg, simvastatine 40 mg, rosuvastatine 5 mg ou pitavastatine 4 mg, avec des LDL-c > 100 mg/dL, l'investigateur devait démontrer qu'une dose de statine supérieure n'était pas appropriée.

<p>Déroulement de l'étude</p>	<p>Avant randomisation dans l'étude, les patients éligibles devaient recevoir un traitement hypolipémiant stable par une statine de haute ou de moyenne intensité¹⁵, associée ou non à de l'ézétimibe.</p> <p>Les patients éligibles qui ne recevaient pas de traitement hypolipémiant optimal entraient dans <u>une phase d'optimisation du traitement</u>, qui était obtenue à l'issue d'une période d'équilibrage pouvant aller jusqu'à 4 mois, avant l'inclusion effective du patient.</p> <p>A l'issue de cette période, n'étaient inclus que les patients dont le taux de LDL-c restait supérieur à 70 mg/dL ou le taux de non-HDL-C > 100 mg/dL.</p> <p>Les doses de statines et d'ézétimibe devaient rester stables au cours de l'étude. L'ajout d'ézétimibe était autorisé dans certains cas, après qu'un patient ait présenté un SCA.</p> <p>La fin de l'étude était prévue après qu'un minimum de 1 630 patients ait présenté un événement du critère secondaire principal (décès cardiovasculaire, AVC, IDM).</p>  <pre> graph LR A[Sélection -Critères d'inclusion et de non inclusion -injection de Placebo SC] --> B[Si besoin : Installation d'un traitement hypolipémiant optimisé, Période de stabilisation des lipides] A --> C[Patient déjà stable avec un traitement hypolipémiant optimisé] B <--> 2-4 semaines C B --> D((R)) C --> D D --> E[Ttt hypolipémiant optimisé + Placebo SC QM ou Q2W] D --> F[Ttt hypolipémiant optimisé + evolocumab 420 mg QM ou 140 mg Q2W] E --> G[Fin de l'étude] F --> G A --- H[6 semaines] H --- G </pre>
<p>Traitements interdits</p>	<p>Tous les médicaments hypolipémiants qui n'étaient pas déjà administrés au cours de l'évaluation de l'éligibilité y compris les statines, à l'exception de l'ézétimibe.</p>
<p>Populations d'analyse</p>	<p>Population ITT : patients randomisés ;</p> <p>Population PP : patients de la population ITT ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et ne présentant pas de déviations majeures au protocole pouvant avoir une incidence sur les analyses d'efficacité ;</p> <p>Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.</p>
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>Le calcul du nombre de sujets nécessaire, basé sur le 1^{er} critère secondaire d'efficacité (AVC, IDM, décès cardiovasculaires), reposait sur les hypothèses suivantes : un taux de survenue d'événements de 2% par an dans le groupe placebo, une période de sélection de 26 mois, un taux de perdus de vue de 3% sur la durée de l'étude d'environ 56 mois, un HR de 0,80 par un test de log-rank bilatéral sur le 1^{er} critère secondaire, un risque $\alpha = 5\%$.</p> <p>Sur la base de ces éléments, un total de 27 500 patients, avec environ 1 630 patients présentant un événement du 1^{er} critère secondaire, était nécessaire pour démontrer la supériorité de l'evolocumab par rapport au placebo, avec une puissance de 90%.</p>
<p>Analyses statistiques</p>	<p>L'analyse des critères de jugement relatif au temps écoulé jusqu'à la survenue d'un événement a été utilisé un test de log-rank stratifié sur les facteurs de randomisation pour comparer les fonctions de survie de chaque traitement, avec des estimations de type Kaplan-Meier pour chaque groupe de traitement. Les hazard ratios (HR) et les intervalles de confiance de 95% ont été estimés à partir d'un modèle de Cox stratifié selon les facteurs de randomisation.</p> <p>Conformément au protocole, des tests successifs ont été réalisés pour comparer l'evolocumab au 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.</p> <p>Si le test était significatif sur le critère de jugement principal pour l'evolocumab dans la population ITT, les critères secondaires étaient testés de manière hiérarchique selon l'ordre qui suit :</p>



Conformément au plan d'analyse statistique, les autres critères ont été analysés sans correction pour multiplicité et à titre exploratoire. Des analyses de sensibilité pour les analyses principales et secondaires étaient prévues au protocole sans ajustement du risque alpha.

A titre exploratoire, le protocole prévoyait des analyses descriptives (sans ajustement sur le risque α) en sous-groupes sur les critères d'efficacité, comprenant notamment : niveau de LDL-c, antécédent d'IDM, utilisation d'ézétimibe, antécédent d'AVC non hémorragique, antécédent d'une AOMI symptomatique, intensité de la statine, antécédent de diabète de type 2.

► Résultats

Populations analysées

Un total de 27 564 patients a été randomisé dans l'étude (population ITT), avec près de 63% en Europe (dont 354 patients en France).

Trente-neuf patients (0,1%) n'ont pas reçu le traitement de l'étude et ont été exclus de la population de tolérance. Les principaux motifs d'exclusion de la population PP étaient les suivants : aucune dose reçu du traitement (0,1%), violation importante des critères d'inclusion/exclusion du protocole (0,4%), utilisation d'un traitement interdit pour l'inhibition de PCSK9 autre que le traitement de l'étude (<0,1%).

Les déviations majeures au protocole ont été relativement similaires dans les groupes de traitement (environ 5%), avec notamment un taux LDL-c <70 mg/dL ou non-HDL-C <100 mg/dL (1,1%) et aucun facteur de risque majeur et <2 facteurs de risque mineurs (0,4%).

Tableau 1. Etude FOURIER - effectifs des patients selon les populations d'analyse

Populations analysées	Evolocumab + traitement hypolipémiant optimisé	Placebo + traitement hypolipémiant optimisé	Total
Patients randomisés (ITT), N	13 784	13 780	27 564
Population PP, n (%)	13 701 (99,4)	13 707 (99,5)	27 408 (99,4)
Population de tolérance, n (%)	13 769 (99,9)	13 756 (99,8)	27 525 (99,9)

Exposition au traitement

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de $24,1 \pm 8,2$ mois (0,03 à 43,04 mois). Plus de 91% des patients ont été exposés au moins 12 mois au traitement, avec 84% au moins 18 mois et 54% au moins 24 mois. Seulement 4,5% des patients ont été exposés au moins 36 mois au traitement. La durée moyenne de suivi a été de $26,1 \pm 6,4$ mois (0,03 à 44,94 mois), correspondant à un suivi de 59 865 patients-années.

La quasi-totalité des patients (97%) a continué le traitement hypocholestérolémiant optimisé sans modification de l'intensité de la statine.

Un nombre de patients légèrement plus important dans le groupe placebo ont eu une augmentation de l'intensité de leur statine (140 patients contre 90 patients sous evolocumab), et inversement pour le nombre de patients ayant eu une réduction de l'intensité de leur statine (311 patients sous placebo contre 391 sous evolocumab). A noter que 3 patients non préalablement traités par une statine en ont instauré une au cours de l'étude (déviation au protocole), et près de 6% des patients de chaque groupe ont arrêté leur traitement de fond hypolipémiant par statine.

Arrêts prématurés

Au total, 3 428 patients (12%) ont interrompu prématurément le traitement : 1 682 (12%) dans le groupe evolocumab et 1 746 patients (13%) dans le groupe placebo. Les principaux motifs d'arrêt ont été : retrait du consentement du patient (6%), survenue d'événement indésirable (4%) et autres causes (1,4%).

Parmi les patients inclus, 211 sont sortis de l'étude (0,8%) : 93 patients du groupe evolocumab (0,7%) et 118 du groupe placebo (0,9%), notamment en raison d'un retrait de consentement (193 patients ; 0,7%) et d'une perte de vue (18 patients ; < 0,1%).

Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de $62,5 \pm 9,0$ ans (40 à 86 ans). Environ la moitié des patients (44,5%) était âgée de 65 ans ou plus et 9,2% avaient plus de 75 ans. La majorité des patients était des hommes (75%) et d'origine caucasienne (85%). L'IMC moyen était de $29,4 \pm 5,2$ kg/m² (13 à 95). Près de 35% des patients avaient un LDL-c < 85 mg/dl lors de la dernière visite de sélection. Les taux moyens des paramètres lipidiques étaient globalement similaires entre les groupes de traitement lors de l'inclusion, avec un taux de LDL-c moyen de $97,7 \pm 28,0$ mg/dL (23 à 785).

Antécédents de maladies cardiovasculaires

La quasi-totalité des patients avaient au moins un antécédent d'événements cardiovasculaires ; excepté 20 patients qui n'en avaient pas. La fréquence des antécédents de maladies cardiovasculaires était globalement similaire entre les deux groupes :

- 81% des patients avaient un antécédent d'IDM, avec un délai médian de 40,0 mois avant l'inclusion (0,13 à 578) ;
- 19% avaient un antécédent d'AVC non hémorragique, avec un délai médian avant l'inclusion de 39,4 mois (0,76 à 631) ;
- 13% avaient un antécédent d'AOMI symptomatique, avec un délai médian avant l'inclusion de 33,8 mois (0,03 à 638).

Environ 21% des patients avait un antécédent d'IDM dans l'année précédant l'inclusion et 4,5% un antécédent d'un AVC. Près de 12% des patients avaient au moins 2 antécédents d'événement cardiovasculaire et 0,8% au moins 3 événements cardiovasculaires.

Facteurs de risque cardiovasculaires

La quasi-totalité des patients (99,6%) présentaient ≥ 1 facteur de risque majeur ou ≥ 2 facteurs de risque mineurs. Parmi eux, 59% présentaient ≥ 1 facteur de risque majeur et ≥ 2 facteurs de risque mineurs, 34% ≥ 1 facteur de risque majeur et < 2 facteurs de risque mineurs et 6% présentaient uniquement que des facteurs de risque mineurs.

Il est à noter que 110 patients (0,4%) n'avaient aucun facteur de risque majeur et moins de 2 facteurs de risque mineurs à l'inclusion (critère d'éligibilité).

La fréquence des facteurs de risque cardiovasculaires majeurs prédéfinis étaient relativement similaires dans les différents groupes de traitement :

- 45% des patients avaient un âge ≥ 65 ans et ≤ 85 ans,
- 37% avaient un diabète de types 1 ou 2 (1,1% de type 1 et 35,5% de type 2),
- 28% avaient un tabagisme actif quotidien,
- 27% avaient un diagnostic d'un IDM ou d'un AVC non hémorragique supplémentaire à celui qualifiant l'inclusion,
- 19% avaient un antécédent d'événements IDM ou AVC non hémorragique dans les 6 mois,

- 8% avaient un antécédent d'AOMI symptomatique si le patient était inclus avec un antécédent d'IDM ou d'AVC.

La fréquence des facteurs de risque mineurs étaient également similaires entre les groupes :

- 59% des patients avaient un syndrome métabolique,
- 42% avaient un taux faible de HDL-C (< 40 mg/dL pour les hommes, < 50 mg/dL pour les femmes),
- 42% avaient un taux élevé de hsCRP (> 2 mg/L),
- 25% avaient un antécédent de revascularisation coronaire non liée à un IDM,
- 22% avaient une maladie artérielle coronaire résiduelle,
- 16% avaient un taux de LDL-c \geq 130 mg/dL ou non-HDL-C \geq 160 mg/dL.

S'agissant des autres facteurs de risque cardiovasculaires, les plus fréquents étaient l'hypertension (80%), l'insuffisance cardiaque congestive de classe I ou II (23%).

Traitements hypolipémiant concomitants

A l'issue de la période d'optimisation du traitement hypolipémiant (avant la randomisation) :

- 69% recevaient une statine de haute intensité,
- 30% une statine de moyenne intensité,
- **0,2% une statine de faible intensité (n=52) et,**
- **< 0,1% ne recevaient pas de statine (n=14).**

La plupart des patients était traitée par atorvastatine (79%), rosuvastatine (13%) et simvastatine (7%). Dans l'ensemble, 29% des patients recevaient de l'atorvastatine 80 mg ou équivalent, 39% utilisaient de l'atorvastatine 40 mg ou équivalent, et 26% de l'atorvastatine 20 mg ou équivalent. Les patients restants étaient traités par une statine plus l'ézétimibe (5%), une autre statine (0,7%) ou un autre traitement (<0,1%). Près de 3% des patients étaient traités par du fénofibrate. A noter que 8 patients ne recevaient pas de traitement hypolipémiant.

Critère de jugement principal d'efficacité (population ITT)

Après un suivi médian de 26 mois, une réduction significative du premier événement du critère combiné, associant décès cardiovasculaires, IDM, hospitalisations pour angor instable, AVC ischémiques ou hémorragiques, revascularisations coronaires, a été observée dans le groupe evolocumab par rapport au groupe placebo : 9,75% versus 11,34%, soit une différence absolue de 1,59% (HR=0,85 ; IC95% [0,79 ; 0,92] ; p<0,0001).

Les résultats ont été similaires dans les analyses de sensibilité.

Ces résultats ont été principalement portés par une réduction du risque de revascularisation coronaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral.

Aucune interaction n'a été mise en évidence (p=0,359) entre les groupes de stratification selon le taux de LDL-c à la dernière visite de sélection (HR=0,81 [0,71 ; 0,92] chez les patients avec un LDL-c < 85 mg/dL et HR=0,87 [0,80 ; 0,95] chez les patients avec un LDL-c \geq 85 mg/dL).

Tableau 2. Etude FOURIER – résultats sur le critère principal d'efficacité (modèle de Cox, population ITT)

Critère	Evolocumab + traitement hypolipémiant optimisé N = 13 784	Placebo + traitement hypolipémiant optimisé N = 13 780
Critère de jugement principal		
Nombre de patients avec un événement, n (%)	1 344 (9,75)	1 563 (11,34)
Estimation Kaplan-Meier, % (IC95%)		
à 6 mois	2,74 (2,47 ; 3,01)	3,11 (2,82 ; 3,40)
à 12 mois	5,31 (4,93 ; 5,68)	6,01 (5,61 ; 6,41)
à 18 mois	7,25 (6,81 ; 7,68)	8,32 (7,86 ; 8,78)
à 24 mois	9,13 (8,63 ; 9,63)	10,66 (10,12 ; 11,19)

à 30 mois	10,91 (10,31 ; 11,50)	12,72 (12,08 ; 13,35)
à 36 mois	12,57 (11,70 ; 13,42)	14,64 (13,76 ; 15,50)
Différence evolocumab vs. placebo HR [IC95%] p value	0,85 [0,79 ; 0,92] p<0,0001	
Premier événement du critère de jugement principal, n (%)		
Décès CV	161 (1,17)	142 (1,03)
IDM	329 (2,31)	423 (3,07)
Hospitalisation pour angor instable	169 (1,23)	160 (1,16)
Revascularisation coronaire	349 (2,53)	394 (2,86)
AVC	184 (1,33)	226 (1,64)

Source : Rapport d'étude clinique

Critères secondaires d'efficacité prévus dans la procédure hiérarchique

Critère composite décès cardiovasculaire, IDM et AVC (1^{er} critère secondaire hiérarchisé)

Le pourcentage de patient ayant présenté un premier événement parmi les décès d'origine cardiovasculaire, les IDM et les AVC a été significativement plus faible sous evolocumab que sous placebo au cours des 26 mois de l'étude : 5,92% versus 7,35%, soit une différence absolue de 1,43% (HR=0,80 ; IC95% [0,73 ; 0,88] ; p<0,0001).

Ces résultats ont été principalement portés par une réduction d'infarctus du myocarde.

Tableau 3. Etude FOURIER – résultats sur le 1^{er} critère secondaire d'efficacité (modèle de Cox, population ITT)

Critère	Evolocumab + traitement hypolipémiant optimisé N = 13 784	Placebo + traitement hypolipémiant optimisé N = 13 780
Critère de jugement principal		
Nombre de patients avec un événement, n (%)	816 (5,92)	1 013 (7,35)
Estimation Kaplan-Meier, % (IC95%)		
à 6 mois	1,65 (1,44 ; 1,86)	1,86 (1,63 ; 2,08)
à 12 mois	3,10 (2,81 ; 3,38)	3,68 (3,36 ; 3,99)
à 18 mois	4,29 (3,95 ; 4,62)	5,18 (4,81 ; 5,55)
à 24 mois	5,47 (5,08 ; 5,86)	6,83 (6,39 ; 7,26)
à 30 mois	6,66 (6,19 ; 7,14)	8,31 (7,78 ; 8,84)
à 36 mois	7,90 (7,17 ; 8,63)	9,93 (9,16 ; 10,69)
Différence evolocumab vs. placebo HR [IC95 %] p value	0,80 [0,73 ; 0,88] p<0,0001	
Premier événement du 1^{er} critère secondaire d'efficacité, n (%)		
Décès CV	163 (1,18)	145 (1,05)
IDM	444 (3,22)	618 (4,48)
AVC	191 (1,39)	234 (1,70)

Source : Rapport d'étude clinique

Décès cardiovasculaires (2^{ème} critère secondaire hiérarchisé)

La supériorité de l'evolocumab versus placebo sur la réduction du risque de décès cardiovasculaires n'a pas été démontrée dans la population ITT : 251 patients (1,82%) versus 240 patients (1,74%) ; HR=1,05 (IC95% [0,88 ; 1,25] ; NS).

Les principales causes de décès cardiovasculaires ont été une mort subite d'origine cardiaque (1,10% versus 1,04%), un AVC (0,22% versus 0,24%), un infarctus aigu du myocarde (0,18% versus 0,22%) et une insuffisance cardiaque (0,22% versus 0,14%).

Cette analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse hiérarchique est interrompue et les résultats sur les autres critères secondaires ne seront pas présentés.

Analyse des critères de jugement dans les différents sous-groupes définis *a priori*

Diverses analyses en sous-groupes prédéfinies au protocole ont été réalisées. Compte tenu de l'absence de stratification selon les sous-groupes et de prise en compte de l'inflation du risque alpha, les résultats ont une valeur exploratoire.

Ces analyses n'ont pas mis en évidence d'interaction ($p > 0,05$) entre l'efficacité du traitement sur le critère principal de jugement et les différentes variables évaluées (notamment âge, type de maladie, taux basal de LDL-c, intensité de la statine, utilisation de l'ézétimibe, diabète), exceptées pour l'ethnie et l'ancienneté de l'IDM ($p < 0,05$).

Concernant le 1^{er} critère secondaire d'efficacité, aucune interaction n'a été mise en évidence avec l'efficacité du traitement, exceptée pour la région géographique et l'ethnie ($p < 0,05$).

Critères de jugement exploratoires

Une réduction plus importante du taux de LDL-c a été observée dans le groupe evolocumab par rapport au groupe placebo, à chaque évaluation post-basale (semaine 4 à 168). Durant cette période, le taux de LDL-c médian a varié de 29 mg/dL à 35 mg/dL dans le groupe evolocumab, soit une réduction médiane du LDL-c de 70% à 64% par rapport aux valeurs basales, et a varié de 91 mg/dL à 87 mg/dL dans le groupe placebo, soit une réduction médiane de 5% à 1% par rapport aux valeurs basales.

Un nombre plus important de patients traités par evolocumab ont obtenu un taux de LDL-c < 70 mg/dL comparativement à ceux traités par placebo. Entre la semaine 4 et la semaine 168, le taux de patients ayant atteint l'objectif thérapeutique de LDL-c a varié de 77% à 91% dans le groupe evolocumab et de 16% à 18% dans le groupe placebo, selon les visites d'évaluation.

9.2.2 Dans les HFHe traitées par LDL-aphérèses

Etude REPATHA Apherisis (non publiée)	
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité en termes de réduction du besoin ultérieur d'aphérèses et la tolérance de l'evolocumab en comparaison à des LDL-aphérèses régulièrement programmées.
Type d'étude	Phase IIIb, randomisée, en ouvert, multicentrique, comparative versus comparateur actif (LDL-aphérèse).
Date et lieux de l'étude	Période : décembre 2015 à janvier 2017. Lieux : 15 centres dans 8 pays (République Tchèque, Allemagne, France, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Etats-Unis, Australie).
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Age ≥ 18 ans ;- Bénéficier depuis au moins 3 mois d'aphérèses régulières, avoir comme objectif thérapeutique un taux de LDL-c < 100 mg/dL, avoir reçu des LDL-aphérèses régulières au cours des 4 dernières semaines (toutes les semaines ou toutes les 2 semaines) sans modification du type d'aphérèse ;- Etre traité par un traitement hypolipémiant de fond, comprenant une statine de haute intensité¹⁶ ou d'intensité modérée¹⁷ \pm ézétimibe, sauf en cas d'antécédents d'intolérance aux statines¹⁸ ;- Avoir une prise en charge hypolipémiante (y compris le type d'aphérèse et la fréquence) inchangée depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion ;- Avoir un taux de LDL-c avant une aphérèse compris entre 100 mg/dL et 190mg/dL ;- Avoir un taux de triglycérides à jeun ≤ 400 mg/dL lors de la sélection.

¹⁶ Monothérapie d'atorvastatine 40 mg ou 80 mg, de rosuvastatine 20 mg ou 40 mg, de simvastatine 80 mg.

¹⁷ Pour les patients recevant atorvastatine 10 mg ou 20 mg, rosuvastatine 5 mg ou 10 mg, simvastatine 20 mg ou 40 mg, pitavastatine 2 mg ou 4 mg, pravastatine 40 mg ou 80 mg, lovastatine 40 mg, fluvastatine 80 mg, l'investigateur devait démontrer qu'une dose de statine supérieure n'était pas appropriée.

¹⁸ L'intolérance aux statines était mise en évidence par les deux critères suivants :

- le patient a essayé au moins 2 statines, et ne pouvait tolérer n'importe quelle dose ou ne pouvait augmenter la posologie à une dose acceptable dans l'étude en raison d'une myopathie intolérable (myalgie, une myosite ou une rhabdomyolyse,
- les symptômes se sont résolus ou améliorés lors de l'arrêt ou de la diminution de la posologie de la statine.

<p>Parmi les critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hypercholestérolémie familiale homozygote connue ; - Manquer une session régulière d'aphérèse, ou selon l'opinion de l'investigateur, l'aphérèse était médicalement contre-indiquée ou inappropriée ; - Arrêt inapproprié des aphérèses même si le taux de LDL-c < 100mg/dL par un autre traitement hypolipémiant (Lp(a) > 60 mg/dL) ; - Antécédents d'IDM, d'AVC, d'angor instable, de revascularisation coronaire ou de pontage coronarien au cours des 3 mois précédents la randomisation ; - Traitement par un inhibiteur de la cholestérol-ester-transférase (anacetrapib, dalcetrapib, evacetrapib) au cours des 12 mois précédant, ou par mipomersen ou lomitapide au cours des 5 mois précédant la sélection ; - Antécédent de traitement par un anticorps anti PCSK9 au cours des 12 mois précédant, ou une autre thérapie inhibant le PCSK9 à tout moment ; - Infection active connue ou hématologique majeure, dysfonctionnement rénal, métabolique, gastro-intestinal ou endocrinien (sauf diabète) ou patients recevant une thérapie de remplacement rénale.
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Taux d'évitement d'aphérèses à la fin de la période de traitement randomisé, défini comme l'absence d'aphérèse à la semaine 5 et à la semaine 6.</p>
<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<p>Variation en pourcentage du LDL-c à la semaine 4 par rapport aux valeurs basales.</p>
<p>Parmi les critères exploratoires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evitement d'aphérèse à la fin du traitement par evolocumab, défini comme l'absence d'aphérèse à la semaine 23 et à la semaine 24 ; - Variation du score de la composante mentale du SF-36¹⁹ à la semaine 6 par rapport aux valeurs basales ; - Variation du score de la composante mentale du SF-36 à la semaine 24 par rapport à semaine 6.
<p>Groupes de traitement</p>	<p>Les patients sous aphérèses ont été randomisés dans les deux groupes selon un ratio 1 :1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe evolocumab : injection SC de 140 mg d'evolocumab toutes les 2 semaines (Q2S) jusqu'à la semaine 4 ; - Groupe LDL-aphérèse : aphérèse toutes les semaines (QS) ou toutes les 2 semaines (Q2S) jusqu'à la semaine 4 selon le rythme initial avant l'entrée dans l'étude du patient. <p>A partir de la semaine 6, l'ensemble des patients ont reçu 140 mg d'evolocumab en SC toutes les 2 semaines.</p> <p>La randomisation était <u>stratifiée</u> selon le taux de LDL-c (< ou ≥ 160 mg/dL avant l'aphérèse).</p>
<p>Déroulement de l'étude</p>	<p>La dernière administration randomisée d'evolocumab ou de LDL-aphérèse était à la semaine 4 (période primaire). A l'issue de cette période, et indépendamment de la randomisation, aucune aphérèse n'était administrée, sauf si le taux de LDL-c était ≥ 100 mg/dL à la semaine 4. Dans ces cas, les patients étaient traités par aphérèses conditionnelles à la semaine 5 ou à la semaine 6 selon leur rythme initial (QS ou Q2S).</p> <p>A partir de la semaine 6, l'ensemble des patients était traité par evolocumab jusqu'à la semaine 22 (période post-primaire). A l'issue de cette période, si le taux de LDL-c était > 100 mg/dL les patients étaient traités par aphérèses conditionnelles à la semaine 23 ou à la semaine 24 selon leur rythme initial.</p> <p>Si le taux de LDL-c était > 130 mg/dL à tout moment à partir de la 6^{ème} semaine, l'investigateur pouvait décider de recommencer les aphérèses.</p> <p>Le traitement hypolipidémiant de fond devait rester inchangé pendant la durée de l'étude.</p> <p>Pour les patients randomisés dans le groupe LDL-aphérèse ou pour ceux ayant été traités par des aphérèses conditionnelles à tout moment de l'étude, le même type d'aphérèse que celui utilisé dans les 4 semaines précédant l'étude devait être utilisé. Les patients étaient autorisés à arrêter le traitement par aphérèse si l'objectif était atteint au cours de l'étude.</p>

¹⁹ Le score de la composante mentale du SF-36 (Short Form (36) Health Survey) est une enquête menée auprès des patients pour évaluer la présence de détresse psychologique, la stabilité et les limites sociales, et l'état de santé général.

	<p>Le diagramme de flux illustre le déroulement de l'étude. Il commence par une phase de sélection des patients basée sur des critères d'inclusion et de non-inclusion, ainsi que l'injection de placebo SC. Les patients sont ensuite randomisés (R) dans deux groupes de traitement : Evolocumab SC 140 mg Q2W et Aphérèse des LDL-c (soit QW, soit Q2W). Les deux groupes reçoivent également Evolocumab SC 140 mg Q2W. Des points de mesure sont prévus à la semaine 4 (si LDL-c ≥ 100 mg/dL, avec aphérèse à la semaine 5 ou 6) et à la semaine 22 (si LDL-c ≥ 100 mg/dL, avec aphérèse à la semaine 23 ou 24). La durée de la période primaire est de 6 semaines, et la période de suivi est de 20 semaines. L'étude se termine à la semaine 26.</p>
Traitements interdits	Médicaments anti-lipidiques non pris au moment de l'entrée dans l'étude.
Populations d'analyse	<p>Population ITT : patients randomisés. Cette population a été utilisée pour l'analyse de l'efficacité et de la tolérance durant la période primaire (6 premières semaines).</p> <p>Population PPAS (post-primary period analysis set) : sous-groupe de la population ITT ayant une date de début de la période post-primaire non-manquante. Cette population a été utilisée pour toutes les analyses durant la période de suivi (> 6 semaines).</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de sujets nécessaires était d'au moins 40 patients (20 dans chacun des deux groupes) pour atteindre une puissance d'au moins 90% sur le critère de jugement principal, en se basant sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une réduction de 0% des taux de LDL-c dans le groupe LDL-aphérèses, sur la base d'une distribution initiale uniforme de 100 à 190 mg/dL ; - une réduction de 55% des taux de LDL-c dans le groupe evolocumab, basée sur la même distribution uniforme multipliée par un facteur de 1,3 pour refléter les taux de LDL-c sans traitement par aphérèse. - un écart type commun de 25% pour le pourcentage de variation du taux de LDL-c par rapport aux valeurs basales pour les deux groupes de traitement, - un taux d'abandon de 5% avant la 6^{ème} semaine. <p>Selon ces hypothèses, près de 61% des patients sous evolocumab et 15% des patients sous aphérèse atteindraient le critère de jugement principal d'efficacité.</p>
Analyses statistiques	<p>Le critère principal a été testé dans la population ITT en utilisant le test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec ajustement sur le facteur de stratification.</p> <p>L'analyse des critères secondaires dans la population ITT a été réalisée en utilisant un modèle mixte à mesures répétées contenant des observations des paramètres lipidiques recueillies au cours ou avant la visite de la semaine 6. Le modèle incluait le facteur de stratification, le groupe de traitement, la visite et l'interaction du groupe de traitement et de la visite.</p> <p>Le critère d'évaluation exploratoire relatif à l'évitement d'aphérèse aux semaines 23 et 24 a été évalué au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec ajustement sur le facteur de stratification. Les critères exploratoires relatifs aux scores SF-36 ont été résumés à l'aide de statistiques descriptives. Les analyses exploratoires ont utilisé la population ITT pour la période primaire et la population PPAS pour la période post-primaire.</p> <p>Aucun ajustement du risque alpha n'a été appliqué pour les critères secondaires et exploratoires.</p>

► Résultats

Populations analysées

Au total, 39 patients ont été randomisés (population ITT) : 19 patients dans le groupe evolocumab et 20 patients dans le groupe LDL-aphérèse (4 patients à une fréquence QW et 16 à une fréquence Q2W). Les 20 patients du groupe LDL-aphérèse ont reçu l'ensemble des aphérèses programmées au cours de la période primaire. Tous les patients ont terminé cette période et ont été inclus dans la période post-primaire afin de recevoir de l'evolocumab toutes les deux semaines. Durant cette période, seul 1 patient initialement randomisé dans le groupe evolocumab a arrêté prématurément le traitement en raison de la survenue d'un événement indésirable.

Durée d'exposition

La durée moyenne de suivi a été de 6,1 mois dans les deux groupes. La durée totale d'exposition à l'evolocumab au cours de l'étude a été en moyenne de 5,5 mois dans le groupe evolocumab et

de 4,1 mois dans le groupe LDL-aphérèse. Le nombre moyen de doses d'evolocumab reçues a été respectivement de 11,9 et de 9,0.

Caractéristiques des patients

La majorité des patients était des hommes (59%) et d'ethnie blanche (97%). L'âge moyen était de $62,4 \pm 9,5$ ans (46 à 83), avec un âge moyen plus élevé dans le groupe evolocumab ($65,4 \pm 8,1$ ans) que dans le groupe LDL-aphérèse ($59,6 \pm 10$ ans). Près de 46% des patients avaient un âge ≥ 65 ans et 10% un âge ≥ 75 ans, avec une proportion plus élevée dans le groupe evolocumab que dans le groupe LDL-aphérèse. Près de 56% des patients avaient un taux de LDL-c < 160 mg/dL lors de l'inclusion. Le taux moyens de LDL-c était de $151,5 \pm 23,3$ mg/dL (107 à 195), et le taux moyen de lipoprotéine(a) était de $110,9 \pm 102,4$ mg/dL dans le groupe evolocumab et de $62,8 \pm 67,7$ mg/dL dans le groupe LDL-aphérèse.

La majorité des patients (87%) avait une maladie coronarienne et 46% avaient une maladie artérielle périphérique ou une maladie cérébrovasculaire.

Près de 82 % des patients (n=32) recevaient un traitement hypolipémiant de fond, dont 67% par une statine (n=26). Il s'agissait principalement de la rosuvastatine (44%), de l'atorvastatine (15%) et de la simvastatine (5%). La dose de la statine était de haute intensité pour 18 patients (46%) ou d'intensité modérée pour 6 patients (15%). Les 2 patients traités par une dose de statine non adaptée (faible intensité) et les 13 (33%) non traités par statine répondaient aux critères d'intolérance aux statines définis dans le protocole. Par ailleurs, 20 patients (51%) recevaient de l'ézétimibe, 7 (18%) du fénofibrate et 2 patients des chélateurs d'acide biliaire (5%).

Des différences sont à noter sur la plupart des caractéristiques au sein du groupe LDL-aphérèse entre les patients traités toutes les semaines (QW) et ceux traités toutes les deux semaines (Q2W).

Critère de jugement principal

A l'issue des 6 semaines, un nombre significativement plus important de patients traités par evolocumab n'a pas eu recours à des aphérèses conditionnelles aux semaines 5 ou 6 par rapport aux patients traités par LDL-aphérèses : 16 patients (84,2%) versus 2 patients (10,0%), soit une différence absolue de 74,2% (IC95% [44,6 ; 86,8] ; $p < 0,0001$).

Critère secondaires de jugement (critères exploratoires)

La multiplicité des critères secondaires d'efficacité et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limitent l'interprétation de ces résultats. Ils sont donc à considérer à titre exploratoire.

Les variations en pourcentage du taux de LDL-c à la semaine 4 par rapport aux valeurs basales ont été plus importantes sous evolocumab que sous LDL-aphérèse : -50,13% versus 2,61%, soit une différence absolue de -52,74% (IC95% [-64,18 ; -41,30] ; $p < 0,0001$).

A l'issue de la période post-primaire, aucune différence n'a été observé entre les deux groupes sur le nombre de patients n'ayant pas eu recours à des aphérèses conditionnelles aux semaines 23 ou 24 : 15 patients (75%) provenant initialement du groupe LDL-aphérèse contre 15 patients (79%) du groupe evolocumab ($p > 0,78$).

La variation moyenne du score de la composante mentale du SF-36 à la semaine 6 par rapport aux valeurs basales ont été similaires entre les deux groupes de traitement (-0,3 dans le groupe evolocumab versus -0,5 dans le groupe LDL-aphérèse). De même pour la variation du score entre la semaine 6 et la semaine 24 (respectivement -2,2 versus -3,1).

09.3 Nouvelles données de tolérance

Les nouvelles données de tolérance de REPATHA reposent sur 6 études :

- Celles ayant évalué la tolérance comme objectif principal :
 - Une étude ancillaire de l'étude FOURIER (étude EBBINGHAUS), dont l'objectif était d'évaluer les effets neurocognitifs sous evolocumab versus placebo ;
 - Une analyse intermédiaire à 4 ans de l'étude de suivi de la tolérance à long terme (étude OSLER-1),
 - Une analyse groupée des données de tolérance à moyen terme issues des études OSLER-1 et OSLER-2 ;
- Celles ayant évalué la tolérance comme objectifs secondaires : l'étude FOURIER, l'étude REPATHA APHERESIS et l'étude GLACOV.

9.3.1 Données issues des études cliniques dont l'objectif principal était la tolérance

Etude EBBINGHAUS

Méthode : étude de phase III, ancillaire de l'étude FOURIER, randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo.

Cette étude, mise en place dans le cadre du PGR de REPATHA, avait pour objectif principal d'évaluer l'impact de la réduction drastique du LDL-c sur les fonctions neurocognitives chez des patients dyslipidémiques à très haut risque cardiovasculaire recevant un traitement par statine.

Critère de jugement principal : variation moyenne depuis l'état initial de l'indice de stratégie de la mémoire de travail spatiale (SWM)²⁰ des fonctions exécutives (SWMS68), mesuré par le questionnaire neuropsychologique CANTAB²¹.

Population d'analyse primaire : patients ayant reçu au moins une dose de traitement dans l'étude FOURIER, ayant au moins une évaluation des paramètres cognitifs avant administration du traitement de l'étude et après l'inclusion.

Analyse statistique sur le critère principal : l'analyse de non-infériorité sur le critère de jugement principal a été testée par un modèle linéaire à effet mixte à mesures répétées. La marge de non-infériorité était de 20% de l'écart type commun observé, estimé à partir des observations dans le groupe placebo. Si la non-infériorité était démontrée, un test de supériorité était prévu au protocole. Les scores étaient analysés sous forme de score brut et de score Z (score centré réduit).

Taille de l'échantillon : l'inclusion de 2 000 patients, avec une randomisation 1 :1, viserait à avoir au moins 1 500 patients dans la population d'analyse primaire. Cette taille d'échantillon permettait d'obtenir une puissance de 97% pour démontrer une borne supérieure de l'intervalle de confiance de 95% de la différence entre les traitements <20% de l'écart-type commun de la variation moyenne entre les visites dans le groupe placebo.

²⁰ Le test SWM (spatial working memory) évalue la capacité du sujet à conserver des informations spatiales et à les manipuler dans la mémoire de travail. L'indice de stratégie de SWMS68 de la fonction exécutive représente le nombre de fois qu'un patient commence une recherche avec une case différente dans un test de SWM ayant six cases ou plus. Un score élevé représente une utilisation inefficace de la stratégie et de la planification, et un score faible représente une utilisation efficace de la stratégie. Un score Z plus élevé et un score brut inférieur indiquent une meilleure performance. Ce score est une variable ordinale discrète avec une gamme de 4 à 28.

²¹ Système informatisé d'évaluation cognitive constitué d'une batterie de tests neuropsychologiques.

RESULTATS :

Sur les 1 974 patients inclus dans la population ITT, 1 204 (61,0%) avaient au moins eu une évaluation cognitive à l'état initial et une autre après l'inclusion (population d'analyse primaire) : 586 dans le groupe evolocumab et 618 dans le groupe placebo. Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires entre les groupes de traitement, excepté sur le nombre de patients traités par une statine de haute intensité (plus élevée dans le groupe placebo).

A l'état initial, le score brut moyen du critère SWMS68 était de $17,8 \pm 3,4$ (4 à 25) et le score z moyen était de $0,0026 \pm 0,998$ (-2,1 à 4,0). Au total, 11 patients ont présenté un AVC au cours de l'étude et ont été exclus de l'analyse primaire.

L'étude a montré que l'evolocumab était non inférieur au placebo sur la variation moyenne de l'indice de SWMS68 des fonctions exécutives depuis l'état initial, avec :

- Score z : 0,121 sous placebo versus 0,113 sous evolocumab, soit une différence estimée de 0,007 (IC95% [-0,066 ; 0,081], avec une marge de non infériorité égale à 0,189 ;
- Score brut : -0,41 versus -0,39, soit une différence de -0,02 (IC95% [-0,28 ; 0,23]), avec une marge de non infériorité égale à -0,65.

Comme la différence estimée était en faveur du placebo, la supériorité de l'evolocumab versus placebo n'a pas été testée.

L'analyse du critère de jugement principal en fonction du taux de LDL-c post-basal (<25 mg/dL et \geq 25 mg/dL) dans la population ITT a montré des scores z et bruts du SWMS68 similaires dans tous les groupes de LDL-c.

Etude OSLER 1²²

Il s'agit d'une étude de suivi en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme (5 ans) chez des patients présentant une hyperlipidémie primaire ou une dyslipidémie mixte. La première année de suivi, les patients étaient randomisés en deux groupes selon une répartition 2 :1 (evolocumab 420 mg QM + traitement standard : traitement standard seul). A partir de la deuxième année, les patients étaient suivis en ouvert jusqu'à la 5^{ème} année et étaient tous traités par evolocumab.

Les patients inclus devaient avoir terminé l'une des études de phase II : RUTHERFORD, GAUSS, MENDEL, LAPLACE ou YUKAMA (cf. avis du 16 décembre 2015 de la Commission).

Pour cette analyse intermédiaire à 4 ans (gel de la base en août 2016), les résultats sont disponibles (analyse descriptive) pour 1 324 (80%) patients (882 dans le groupe evolocumab + traitement standard et 442 dans le groupe traitement standard seul).

A cette date, 1 255 (95%) patients avaient complété une année de suivi, 1 147 (87%) patients 2 années de suivi, 1 082 (82%) patients 3 années de suivi, 963 (73%) patients 4 années de suivi, 543 (41%) patients > 4 année de suivi, et 268 patients (20%) avaient arrêté le traitement.

Dans cette analyse à 4 ans, l'exposition des patients au traitement a été en moyenne de 44 mois (4 641 patients-années). Près de 79% des patients du groupe evolocumab et 74% des patients du groupe traitement standard seul ont présenté des événements indésirables (EI) au cours de la 1^{ère} année de suivi, dont 7% des EI graves. Au cours des années suivantes, le taux d'événements indésirables a diminué variant de 74% à la 2^{ème} année de suivi à 53% à la 4^{ème} année de suivi. Au cours de la 1^{ère} année, 3% des patients ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'un EI. Au cours des années suivantes ces taux ont varié de 0,2% à 1%.

Les événements les plus fréquents selon les années ont été : des rhinopharyngites, des infections des voies respiratoires supérieures, des douleurs lombaires, des arthralgies, des atteintes musculaires. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été une ostéo-arthrose,

²² Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. JAMA Cardiol. 2017;2:598-607.

une angine, des douleurs thoraciques, des douleurs thoraciques d'origine non cardiaque et une appendicite.

L'incidence des anticorps anti-evolocumab a été faible (2 patients) et aucun anticorps neutralisants n'a été détecté.

Analyse groupée des études OSLER 1 et OSLER 2²³

Le laboratoire a fourni une analyse groupée des études OSLER-1 et OSLER-2, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'evolocumab sur le long terme à partir des données colligées chez les patients inclus dans une des 12 études de phase II ou III (études parent) ou de suivi à long terme.

Les patients inclus dans les études OSLER-1 et OSLER-2 provenaient de 5 études de phase II (LAPLACE-TIMI, RUTHERFORD, GAUSS, MENDEL, YUKAWA) et de 7 études de phase III (LAPLACE-2, RUTHERFORD-2, GAUSS-2, MENDEL-2, DESCARTES, THOMAS-1, THOMAS-2).

Au total, 6 026 patients ont été inclus dans l'analyse groupée (3 946 patients traités par evolocumab et 2 080 patients traités dans le groupe contrôle des études parent). A l'issue de l'étude parent, 4 465 patients (74%) ont continué le traitement par evolocumab dans les études de suivi. L'exposition médiane à l'evolocumab a été de 2,8 mois (0 à 12,3) dans les études parent et de 11,1 mois (0 à 13,1) dans les études de suivi. Parmi les 6 026 patients inclus dans les études parent, 4 635 patients (77%) avaient \geq 12 mois d'exposition à l'evolocumab et 610 patients (10%) avaient \geq 18 mois d'exposition à l'evolocumab.

L'incidence des événements indésirables globaux, des événements indésirables graves et des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement a été comparable entre les patients traités par evolocumab et ceux traités dans le groupe contrôle au cours des études parent et de la 1^{ère} année de suivi des études d'extension.

La majorité des EI était d'intensité légère à modérée.

Les EI les plus fréquents (>3% des patients) ont été des rhinopharyngites, des infections des voies respiratoires supérieures, des maux de tête, des douleurs lombaires, des myalgies, une toux, une hypertension, une bronchite, des douleurs des extrémités, des arthralgies et une grippe.

La rhinopharyngite a été l'événement le plus fréquent chez les patients traités par l'evolocumab au cours des deux périodes (6% dans les études parents et 9% dans les études de suivi, versus 5% et 9,5% dans les groupes contrôles). Les atteintes neurocognitives observées dans les études ont été principalement des amnésies et des altérations de la mémoire.

Quatre patients sont décédés au cours des études parents et 10 patients au cours des études de suivi long terme. L'incidence des anticorps anti-evolocumab non neutralisant a été faible : 0,2% dans les études parent (n=9) et 0,4% dans les études de suivi long terme (n=11). Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté.

²³ Toth PP, Descamps O, Genest J, et al. PROFICIO Investigators. Pooled Safety Analysis of Evolocumab in Over 6000 Patients From Double-Blind and Open-Label Extension Studies. *Circulation*. 2017;135:1819-31

Tableau 4. Analyse groupée - Événements indésirables (population de tolérance)

Catégories d'événements indésirables	Patients inclus dans les études parents		Patients inclus dans les études de suivi long terme	
	Groupe contrôle* N=2 080 n (%)	Groupe evolocumab N=3 946 n (%)	Traitement standard N=1 489 n (%)	Evolocumab + traitement standard N=2 976 n (%)
El	1 031 (49,6)	2 016 (51,1)	982 (66,0)	2 084 (70,0)
El graves	43 (2,1)	110 (2,8)	116 (7,8)	231 (7,8)
El conduisant à l'arrêt du traitement	48 (2,3)	75 (1,9)	-	75 (2,5)
Décès	1 (0,05)	3 (0,08)	6 (0,40)	4 (0,13)
Réactions au site d'injection	63 (3,0)	131 (3,3)	-	131 (4,4)
Réactions d'hypersensibilité	50 (2,4)	126 (3,2)	64 (4,3)	170 (5,7)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	284 (13,7)	581 (14,7)	315 (21,2)	740 (24,9)
Troubles neurocognitifs	6 (0,3)	5 (0,1)	5 (0,3)	27 (0,9)

* Le groupe contrôle comprend les groupes de traitement par placebo et ézétimibe.

9.3.2 Données issues des études cliniques

Etude FOURIER

Un total de 27 525 patients ont reçu au moins une dose d'evolocumab et ont été inclus dans la population de tolérance. La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 24,1 mois. Plus de 91% des patients ont été exposés au moins 12 mois au traitement, avec 84% au moins 18 mois et 54% au moins 24 mois. Seulement 4,5% des patients ont été exposés au moins 36 mois au traitement.

Parmi ces patients, 21 308 (77%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). La majorité des EI a été d'intensité légère à modérée. Les incidences des EI graves (25%) et des EI conduisant à l'arrêt du traitement (4%) ont été globalement similaires entre les deux groupes. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients) ont été : un diabète de type 1 ou 2 (9% sous evolocumab versus 8% sous placebo), une hypertension (8%), des rhinopharyngites (8%), des infections des voies respiratoires supérieures (5%). Les EI graves les plus fréquents ($\geq 0,5\%$ des patients) ont été : un angor instable (1,9%), une angine de poitrine (1,6%), une pneumonie (1,1%), une fibrillation atriale (0,9%), une douleur thoracique non cardiaque (0,9%), une arthrose (0,7%), une maladie occlusive artérielle périphérique (0,6%), une insuffisance cardiaque (0,5%), une lésion rénale aiguë (0,5%) et une maladie pulmonaire obstructive chronique (0,5%).

Les principaux EI conduisant à l'arrêt du traitement ($\geq 0,1\%$ des patients) ont été des myalgies (0,3%), une fatigue (0,1%).

Les réactions au site d'injection ont été plus fréquentes sous evolocumab que sous placebo. Parmi les patients sans diabète à l'inclusion (n=16 676), 8% dans chaque groupe ont rapporté un diabète débutant²⁴, évalué par un comité d'adjudication indépendant.

Au total, 43 patients (0,3%) traités par evolocumab ont développé des anticorps de liaison, mais aucun anticorps neutralisant anti-evolocumab n'a été détecté.

Aucune augmentation de l'incidence des événements indésirables n'a été observée chez les patients ayant obtenu un taux de LDL-c bas (< 25 mg/dL) sous evolocumab par rapport aux autres patients (< 40 mg/dL et ≥ 40 mg/dL), notamment concernant les cas de diabète, de troubles cognitifs et de troubles musculaires.

²⁴ Identifiés en utilisant des événements hyperglycémiques potentiels avec une glycémie à jeun élevée, une HbA1C élevée, un nouvel événement indésirable lié à une hyperglycémie, ou l'initiation d'un nouveau médicament pour l'hyperglycémie.

Tableau 5. Etude FOURIER - Evénements indésirables (population de tolérance)

Catégorie d'événement indésirable	Placebo + THO N = 13 756 n (%)	Evolocumab + THO N = 13 769 n (%)
EI	10 644 (77,4)	10 664 (77,4)
EI grave	3 404 (24,7)	3 410 (24,8)
EI lié au traitement et ayant conduit à l'arrêt de l'étude	201 (1,5)	226 (1,6)
EI conduisant à l'arrêt du traitement	573 (4,2)	608 (4,4)
dont grave	254 (1,8)	267 (1,9)
EI d'intérêt particulier		
Hypersensibilité potentielle*	964 (7,0)	1 043 (7,6)
Réaction potentielle au site d'injection [§]	213 (1,6)	280 (2,1)
Événements musculaires potentiels*	1 344 (9,8)	1 381 (10,0)
Événement neurocognitif potentiel [§]	202 (1,5)	217 (1,6)
Événement démyélinisant potentiel* et neuropathie périphérique [£]	143 (1,0)	102 (0,7)
Infection à l'hépatite C potentielle*	316 (2,3)	344 (2,5)
Élévation des transaminases et troubles hépatiques potentiels*	384 (2,8)	433 (3,1)

* SMQ (standard MedDRA query) large

§ AMQ (Amgen MedDRA query) large

§ HGLT (high level group term)

£ SMQ restreint

Etude REPATHA APHERESIS

Au cours des 6 premières semaines de traitement (période primaire), un total de 18 patients a rapporté au moins un EI : 8 patients (40%) traités par LDL-aphérèse et 10 patients (53%) traités par evolocumab. La majorité des EI ont été d'intensité légère à modérée. Deux patients (10%) du groupe LDL-aphérèse ont rapporté un EI grave (ischémie myocardite et insuffisance respiratoire). Aucun patient n'a interrompu le traitement par evolocumab ou LDL-aphérèses en raison d'un événement indésirable, et aucun décès n'est survenu durant cette période de l'étude. La plupart des EI ont chacun été rapporté par un seul patient. Quatre patients sous evolocumab ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement ; il s'agissait de céphalées, de myalgies, de fatigue, d'un rash, de vertigo, d'une dyspnée et de vertiges.

Au cours de la période de suivi, un total de 14 patients ont rapporté au moins un EI : 8 patients initialement inclus dans le groupe evolocumab (42%) et 6 patients (30%) initialement inclus dans le groupe LDL-aphérèse. Deux patients (10,5%) du groupe evolocumab ont rapporté un EI grave (occlusion veineuse rétinienne, hyperplasie bénigne de la prostate) ; aucun n'a été jugé comme lié à l'evolocumab. Six patients ont rapporté un EI considéré comme lié à l'evolocumab. Un seul a conduit à l'arrêt du traitement (rash cutané non grave). Aucun décès n'est survenu durant cette période de l'étude.

Étude GLAGOV

Sur les 968 patients inclus dans l'étude, 758 (78%) ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude. La majorité des EI a été d'intensité légère à modérée ; 3% des patients du groupe evolocumab et 5% du groupe placebo ont signalé un EI d'intensité sévère.

Les incidences des EI graves (29%), des EI conduisant à l'arrêt du traitement (3%) et des EI jugés comme liés au traitement (3%) ont été globalement similaires entre les deux groupes de traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients) ont été : une angine de poitrine (7% sous evolocumab versus 9% sous placebo), des myalgies (7% versus 6%), des douleurs thoraciques (7% versus 5%), une hypertension (6% versus 8%) et des douleurs thoraciques non cardiaques (6% versus 4%). Les EI graves les plus fréquents ($\geq 1\%$ des patients) ont été : une angine de poitrine (3,5% sous evolocumab versus 2% sous placebo), des douleurs thoraciques non cardiaques (2% versus 1%), un angor instable (2% versus 1%), une maladie artérielle coronaire (1% versus 3%), un infarctus aigu du myocarde (1% versus 1%), une fibrillation auriculaire (1% versus 1%).

Les EI les plus fréquents conduisant à l'arrêt du traitement ont été les myalgies (0,4%) ; tous les autres événements sont survenus chez ≤ 2 patients. Cinq décès ont été rapportés au cours de

l'étude (morts subites, néoplasme hépatique, carcinome pulmonaire de stade III, adénocarcinome pulmonaire). Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

L'incidence des hypersensibilités et les réactions au site d'injection a été plus élevée dans le groupe evolocumab.

Les événements cardiovasculaires (décès toutes causes, décès cardiovasculaires, IDM, hospitalisation pour angor instable, revascularisation coronaire, AVC, AIT et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) ont été analysés comme critère exploratoire dans l'étude et sont à interpréter avec prudence. Un événement cardiovasculaire est survenu chez 12% des patients du groupe evolocumab et 15% des patients du groupe placebo. La majorité était une revascularisation coronarienne, suivie par un IDM.

Aucun anticorps neutralisant anti-evolocumab n'a été détecté au cours de l'étude.

Tableau 6. Etude GLACOV - Evénements indésirables (population de tolérance)

Catégorie d'événement indésirable	Placebo + THO N = 484 n (%)	Evolocumab + THO N = 484 n (%)
EI	386 (79,8)	372 (76,9)
EI grave	142 (29,3)	135 (27,9)
EI conduisant à l'arrêt du traitement	11 (2,3)	16 (3,3)
dont grave	4 (0,8)	3 (0,6)
EI lié au traitement	14 (2,9)	13 (2,7)
dont grave	0 (0,0)	0 (0,0)
Décès	2 (0,4)	3 (0,6)
EI d'intérêt particulier		
Hypersensibilité potentielle*	38 (7,9)	53 (11,0)
Réaction potentielle au site d'injection *	12 (2,5)	18 (3,7)
Evénements musculaires potentiels*	61 (12,6)	66 (13,6)
Evénements neurocognitifs potentiels [§]	6 (1,2)	7 (1,4)
Infection potentielle par l'hépatite C*	8 (1,7)	11 (2,3)
Elévations des transaminases et troubles hépatiques potentiels*	11 (2,3)	13 (2,7)
Evénements cardiovasculaires	74 (15,3)	59 (12,2)
Décès toutes causes	4 (0,8)	3 (0,6)
Décès cardiovasculaires	2 (0,4)	1 (0,2)
IDM	14 (2,9)	10 (2,1)
Hospitalisation pour angine de poitrine	4 (0,8)	3 (0,6)
Revascularisation coronaire	66 (13,6)	50 (10,3)
AVC	3 (0,6)	2 (0,4)
AIT	0 (0,0)	1 (0,2)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	2 (0,4)	0 (0,0)

* SMQ (standard MedDRA query) large

[§] HGLT (high level group term)

9.3.3 Données issues des PSUR

L'evolocumab est autorisé depuis juillet 2015 dans l'Union Européenne et dispose actuellement d'une AMM dans 51 pays.

D'après le dernier PBRER disponible, couvrant la période du 18 juillet 2016 au 17 janvier 2017, l'exposition cumulée à l'evolocumab depuis sa commercialisation a été estimée à 61 600 patients (dont 28 400 patients durant la période du présent PBRER).

Au cours de cette période, 5 signaux de tolérance ont été évalués :

- Deux signaux précédemment détectés : événements musculo-squelettiques et « finger sticks » (à la demande des autorités de santé, relatif aux blessures avec l'aiguille de l'auto-injecteur). A la suite de l'évaluation, les deux signaux ont été clôturés : le premier a été réfuté et le second a été classé comme un risque potentiel non important.
- Trois nouveaux signaux :
 - o angioedème et aphonie, qui ont été clôturé et réfuté après la date de gel des données du présent PSUR, et

- myalgie (à la demande du PRAC), qui est toujours en cours d'évaluation.
- Aucun nouveau risque important n'a été détecté au cours de cette période.

9.3.4 Données issues du RCP

Effets indésirables

« Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés au cours des essais pivots portant sur l'hypercholestérolémie primaire et sur la dyslipidémie mixte, aux doses recommandées, étaient une rhinopharyngite (4,8%), une infection des voies respiratoires supérieures (3,2%), des dorsalgies (3,1%), des arthralgies (2,2%), la grippe (2,3%), et des nausées (2,1%). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte ».

Sujets âgés

« Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez des patients de plus de 75 ans, les données sont limitées dans cette tranche d'âge.

Parmi les 6 026 patients inclus dans des essais cliniques avec REPATHA, 1 779 (30 %) avaient ≥ 65 ans, et 223 (4 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes. »

Immunogénicité

« Dans des études cliniques, 0,1% des patients (7 patients sur 4 846 atteints d'hyperlipidémie primaire et de dyslipidémie mixte, et aucun des 80 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote) traités par au moins une dose de REPATHA ont développé des anticorps de liaison (4 d'entre eux présentaient une positivité transitoire). Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de REPATHA ».

9.3.5 Plan de gestion des risques

Les principaux risques identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le PGR (version octobre 2015) sont les suivants :

- **Risques potentiels importants :**
 - Hypersensibilité,
 - Immunogénicité.
- **Informations manquantes importantes :**
 - Utilisation chez la femme enceinte/allaitante,
 - Utilisation chez les patients pédiatriques,
 - Utilisation chez les patients âgés de plus de 75 ans,
 - Utilisation chez les patients avec insuffisance rénale sévère,
 - Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh),
 - Utilisation chez les patients présentant une hépatite C,
 - Utilisation chez les patients avec un diabète de type 1,
 - Utilisation chez les patients infectés par le VIH,
 - Utilisation à long terme incluant des taux de LDL-c < 40 mg/dL.

09.4 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale de REPATHA (décembre 2015), l'efficacité de l'evolocumab avait été évaluée uniquement sur la réduction d'un critère biologique, le taux de LDL-c. Aucune donnée justifiant de l'efficacité de l'evolocumab en termes de morbi-mortalité n'était disponible.

Des incertitudes persistaient en termes de tolérance (fonctions neurocognitives, risque de diabète, développement d'anticorps) ainsi qu'en termes d'observance au vu de sa forme en sous-cutanée.

Principales nouvelles données d'efficacité

Les nouvelles données d'efficacité de REPATHA reposent principalement sur 2 études réalisées dans des populations différentes : patients à très haut risque cardiovasculaire avec une maladie cardiovasculaire avérée (étude FOURIER), et patients avec hypercholestérolémies familiales hétérozygotes traités par LDL-aphérèses (étude REPATHA APHERESIS).

Patients à très haut risque cardiovasculaire (prévention secondaire)

Dans l'étude FOURIER, randomisée en double aveugle, réalisée chez 27 564 patients avec une maladie cardiovasculaire cliniquement établie, après une moyenne de 24 mois de traitement le taux de survenue du premier événement parmi un décès d'origine cardiovasculaire, un IDM, une hospitalisation pour angor instable, un AVC et une revascularisation coronaire a été significativement réduit dans le groupe evolocumab + statine versus placebo + statine : 9,75% versus 11,34%, soit une différence absolue de 1,59% (HR=0,85 ; IC95% [0,79 ; 0,92] ; p<0,0001) (critère de jugement principal). Ces résultats ont été principalement portés par une réduction du risque de revascularisation coronaire, d'IDM et d'AVC.

Cette étude a également montré une réduction significativement plus importante du taux de survenue du premier événement parmi les décès d'origine cardiovasculaire, les IDM et les AVC (1^{er} critère secondaire hiérarchisé) sous evolocumab que sous placebo: 5,92% versus 7,35%, soit une différence absolue de 1,43% (HR= 0,80 ; IC95% [0,73 ; 0,88] ; p<0,0001). Ces résultats ont été principalement portés par une réduction du risque de survenue d'infarctus du myocarde.

Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement sur les taux de décès cardiovasculaires (2^{ème} critère secondaire hiérarchisé) : 1,82% dans le groupe evolocumab versus 1,74% dans le groupe placebo (HR=1,05 ; IC95% [0,88 ; 1,25] ; NS).

Patients HFHe traités par LDL-aphérèses

Dans l'étude REPATHA APHERESIS, randomisée en ouvert réalisée chez 39 patients nécessitant des aphérèses régulières (tous les 15 jours ou toutes les semaines) en raison d'un LDL-c compris entre 100 et 190 mg/dL, après 4 semaines de traitement, un nombre significativement plus important de patients traités par evolocumab + traitement hypolipémiant optimisé (statine ± ézétimibe) n'a pas eu recours à une aphérèse conditionnelle aux semaines 5 ou 6 par rapport aux patients traités par LDL-aphérèses + traitement hypolipémiant optimisé (statine ± ézétimibe) : 84,2% versus 10,0%, soit une différence absolue de 74,2% (IC95% [44,6 ; 86,8] ; p < 0,0001).

La variation en pourcentage du taux de LDL-c à la semaine 4 par rapport aux valeurs basales (critères secondaires exploratoires) a été plus importante sous evolocumab que sous LDL-aphérèse : -50,13% versus 2,61%, soit une différence absolue de -52,74% (IC95% [-64,18 ; -41,30] ; p< 0,0001).

La variation moyenne du score de la composante mentale du SF-36 par rapport aux valeurs basales (critères exploratoires) ont été similaires entre les deux groupes de traitement à la semaine 6 (-0,3 dans le groupe evolocumab versus -0,5 dans le groupe LDL-aphérèse) et entre la semaine 6 et la semaine 24 (respectivement -2,2 versus -3,1).

Principales données de tolérance

Les nouvelles données de tolérance de REPATHA reposent sur 6 études cliniques, dont l'étude EBBINGHAUS ayant pour objectif d'évaluer les effets neurocognitifs versus placebo, l'analyse intermédiaire à 4 ans de l'étude de suivi à long terme OSLER-1 et l'analyse groupée des études de suivi OSLER-1 et OSLER-2.

L'étude EBBINGHAUS, réalisée chez 1 204 patients, a montré que l'evolocumab était non inférieur au placebo sur la variation moyenne de l'indice de SWMS68 des fonctions exécutives depuis l'état initial, avec un score z de 0,121 sous placebo versus 0,113 sous evolocumab (différence estimée de 0,007 ; IC95% [-0,066 ; 0,081]) et un score brut de -0,41 sous placebo versus -0,39 sous evolocumab (différence de -0,02 ; IC95% [-0,28 ; 0,23]).

Dans l'analyse intermédiaire à 4 ans de l'étude OSLER-1, après une exposition moyenne de 44 mois (4 641 patients-années), les événements indésirables les plus fréquents ont été des rhinopharyngites, des infections des voies respiratoires supérieures, des douleurs lombaires, des arthralgies, des atteintes musculaires. La fréquence de survenue d'événements indésirables tels que le diabète (4% dans les deux groupes), les troubles musculaires (8% versus 9%), et les troubles neurocognitifs (0,6% versus 0%) a été relativement similaire entre le groupe traité par evolocumab + traitement hypolipémiant et le groupe traité seulement par un traitement hypolipémiant. L'incidence des anticorps anti-evolocumab a été faible (2 patients) et aucun anticorps neutralisants n'a été détecté.

Dans l'analyse groupée des études OSLER-1 et OSLER-2, la rhinopharyngite a été l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients traités par l'evolocumab (6% dans les études parent et 9% dans les études de suivi). La fréquence de survenue d'événements indésirables au cours de la première année des deux études de suivi ouvertes tels que les troubles musculaires (25% versus 21%) et les troubles neurocognitifs (0,9% versus 0,3%) a été plus élevée dans le groupe traité par evolocumab + traitement hypolipémiant que dans le groupe traité seulement par un traitement hypolipémiant. Les atteintes neurocognitives observées dans les études ont été principalement des amnésies et des altérations de la mémoire. L'incidence des anticorps anti-evolocumab non neutralisant a été faible (0,2% dans les études parent et 0,4% dans les études de suivi long terme), et aucun anticorps neutralisant n'a été détecté.

Aucun nouveau risque de tolérance et aucun anticorps neutralisant n'a été détecté dans les 3 autres études cliniques. Aucun impact neurocognitif défavorable n'a été observé dans l'étude FOURIER, même dans les situations de baisse importante du LDL-c (< 25 mg/dL).

Discussion

Des études spécifiques ont été réalisées chez des patients stabilisés à très haut risque cardiovasculaire (étude FOURIER) et chez des patients HFHe sévères nécessitant un traitement par LDL-aphérèse (étude REPATHA APHERESIS).

Dans ces études, l'evolocumab a été administré en association à un traitement par statine (+/- autres thérapies hypolipémiantes) chez des patients n'ayant pas atteint leur objectif de LDL-c malgré leur traitement hypolipémiant.

Dans l'étude FOURIER, l'intérêt de l'ajout de REPATHA à un traitement par statine a été démontré versus un traitement par statine seule sur la réduction de la survenue d'un premier événement cardiovasculaire combinant les décès cardiovasculaires, les IDM et les AVC (critère de jugement cliniquement pertinent). La différence absolue observée a cependant été faible (1,43%), et il n'a pas été observé de différence en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire (2^{ème} critère secondaire hiérarchisé) et la mortalité totale (3^{ème} critère secondaire hiérarchisé).

Il est à noter que la durée de suivi de 2,2 ans de l'étude FOURIER est faible par rapport à celles des études ayant évalué les autres thérapies hypolipémiantes.

Il existe des incertitudes sur la quantité d'effet et la transposabilité des résultats observés, au regard du pourcentage élevé de patient traités à des doses non maximales de statines. En effet, seulement 29% des patients inclus recevaient une statine à dose maximale²⁵. Il est à noter que 69% des patients ont été traités avec une statine de haute intensité. De plus, seulement 5% des patients recevaient un traitement à base de statine + ézétimibe (à noter que les résultats de l'étude

²⁵ Les doses maximales sont définies dans le RCP de chaque statine.

IMPROVE-IT²⁶ ont été publiés lors de la réalisation de l'étude FOURIER, de ce fait l'effet de l'ézétimibe sur la morbi-mortalité n'était pas connu).

Dans l'étude REPATHA APHERESIS, l'efficacité de REPATHA chez les patients avec HFHe nécessitant des LDL-aphérèses a été démontrée sur la réduction d'un critère biologique, le taux de LDL-c et sur la réduction au recours à des aphérèses. Cette étude a inclus un faible nombre de patients (n=39) et le suivi a été limité (26 semaines), avec un critère de jugement mesuré à la semaine 6, ce qui limite la transposabilité des résultats.

Le critère de jugement principal utilisé dans cette étude (séances de LDL-aphérèse évitées) a un certain intérêt clinique en termes de perception par le patient, mais la décision d'effectuer ou non une séance selon les centres ainsi que les modalités et fréquences de réalisation utilisées dans ce protocole en limitent encore la transposabilité.

Il est également à noter que 1/3 des patients inclus dans l'étude REPATHA APHERESIS n'étaient pas traités par statine mais par LDL-aphérèses en raison d'une intolérance aux statines.

Compte tenu des données d'efficacité, il est attendu un impact de REPATHA sur la morbidité cardiovasculaire et sur la réduction du recours à des LDL-aphérèses. L'impact sur la mortalité (cardiovasculaire et totale) et sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

Il est à noter que peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les études (5% à 10%) ; ainsi, l'efficacité et la tolérance de l'evolocumab ne peut être établie dans cette population.

Compte tenu du mode d'administration de cette spécialité (voie sous-cutanée) et de l'accroissement du recours à des soins infirmiers ou la nécessité de formation de l'auto-injection des patients traités, il n'est pas attendu d'impact de REPATHA sur l'organisation des soins.

Il persiste des incertitudes sur l'impact de l'obtention de niveau très bas de LDL-c sur les fonctions neurocognitives.

Il persiste également des incertitudes en termes d'observance des patients avec ce traitement sous forme d'injection SC eu égard aux traitements hypolipémiants actuels tous disponibles par voie orale, sachant que l'observance est un élément majeur de l'efficacité de la prise en charge de ces maladies.

Néanmoins, REPATHA apporte une réponse au besoin de santé médical identifié insuffisamment couvert.

09.5 Programme d'études

Les études en cours sont :

- Une étude en ouvert dont l'objectif principal est d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'evolocumab à long terme (5 ans) chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère (étude TAUSSIG),
- Une étude d'extension en ouvert dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et la tolérance à long terme de l'evolocumab chez des patients atteints d'hypercholestérolémie (étude OSLER-2),
- Une étude randomisée en double aveugle dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'evolocumab versus ézétimibe chez des patients atteints d'une hypercholestérolémie qui ne peuvent pas tolérer une dose efficace d'une statine en raison d'effets indésirables musculaires (étude GAUSS-3).

²⁶ Etude clinique ayant évalué l'intérêt de l'ézétimibe associé à de la simvastatine 40 mg en termes de réduction des événements cardiovasculaires chez des patients avec antécédent de SCA dans les 10 jours précédents l'inclusion (population différente de celle de l'étude FOURIER). Cette étude a été publiée en juin 2015.

Une étude d'extension en ouvert, demandée dans le cadre du PGR, est en cours sur l'évaluation de la sécurité d'emploi et de l'efficacité à long terme de l'evolocumab chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire cliniquement avérée (étude EEO FOURIER).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote ou non familiale) et dyslipidémie mixte

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

La prise en charge thérapeutique est guidée par des cibles de LDL-c à atteindre, différentes selon le niveau de risque cardiovasculaire du patient. Elle repose sur la prescription d'hypolipémiants associée à des mesures hygiéno-diététiques. Les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs à une posologie adaptée, être associées à l'ézétimibe ou en dernier lieu à la colestyramine.

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

En prévention secondaire, le traitement repose sur l'utilisation des statines.

Malgré l'ensemble des traitements hypolipémiants disponibles, certains patients peuvent cependant rester non contrôlés.

Des LDL-aphérèses peuvent également être envisagés chez les patients HFHe ayant des taux élevés de LDL-c malgré un traitement oral optimisé⁴.

Place de REPATHA dans la stratégie thérapeutique

REPATHA, en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé, peut être proposé pour la prévention des événements cardiovasculaires uniquement aux :

- patients adultes à très haut risque cardiovasculaire²⁷, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (préventions secondaire) et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée. En l'absence de comparaison à l'ézétimibe, REPATHA doit être utilisé uniquement en 3^{ème} intention.
- patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé, et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses.

Il est à noter que peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les études (5% à 10%) ; ainsi, la place de l'evolocumab ne peut être établie dans cette population.

Dans les autres situations²⁸, faute de donnée clinique, REPATHA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

²⁷ HAS. Fiche mémo – Evaluation du risque cardio-vasculaire. Février 2017.

²⁸ Autres populations des indications « hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte » et « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », incluant notamment REPATHA en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez :

- les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, ou
- les patients en prévention primaire, ou
- les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé par hypolipémiant.

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

011.1 Service Médical Rendu

► Les maladies cérébro et cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies et les dyslipidémies mixtes peuvent engager le pronostic vital par suite de complications, et impacter la qualité de vie par suites de séquelles handicapantes.

► Les spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement chez :

- les patients adultes avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire) et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée,
- les patients adultes présentant une HFHe insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.

Chez les autres patients, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi en l'absence de données permettant de documenter l'efficacité de REPATHA.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► La spécialité REPATHA est un traitement de troisième intention qui doit être réservée aux patients déjà traités par un traitement optimisé. Cette spécialité peut être proposée pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires, en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé, aux :

- patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (préventions secondaire) et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée,
- patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé, et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses.

Dans les autres situations, faute de donnée clinique, REPATHA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies et les dyslipidémies mixtes,
- sa forte prévalence,
- de la réponse à un besoin médical à disposer de médicaments efficaces chez les patients non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant une statine (3^{ème} intention) ainsi que chez les patients HFHe sévère pour lesquels une LDL-aphérèse est nécessaire,
- l'efficacité démontrée de REPATHA en association à une statine sur la diminution du taux de LDL-c et la réduction du nombre d'événements cardiovasculaires par rapport à une statine seule,
- l'efficacité démontrée de REPATHA associé à un traitement hypolipémiant optimisé sur la diminution du taux de LDL-c et la réduction au recours à des LDL-aphérèses par rapport à des LDL-aphérèses associées à un traitement hypolipémiant optimisé,

- l'absence d'impact démontré sur la mortalité (cardiovasculaire et totale),
- l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins, REPATHA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par REPATHA est important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les :

- patients inclus dans l'étude FOURIER à savoir les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée ;
- patients inclus dans l'étude REPATHA APHERESIS à savoir les patients adultes présentant une HFHe, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.

Le service médical rendu est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations des indications « hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte » et « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », incluant notamment REPATHA en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez :

- les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, ou
- les patients en prévention primaire, ou
- les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé par hypolipémiant.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygotes familiales et non familiales) ou dyslipidémies mixtes, en association à un traitement hypolipémiant optimisé :

Prenant en compte dans l'étude FOURIER :

- la démonstration de la supériorité de REPATHA en association à une statine versus statine seule en termes de réduction des paramètres biologiques (taux de LDL-c) et de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné de morbi-mortalité) dans une population sélectionnée,
- la faible quantité d'effet observée sur le critère combinant les décès cardiovasculaires, les IDM et les AVC (différence absolue de 1,43%),
- les incertitudes sur la quantité d'effet et la transposabilité des résultats, au regard du faible pourcentage de patients traités à des doses maximales de statines (29%),
- l'absence de bénéfice démontré sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale,
- la courte durée de suivi des patients dans l'étude FOURIER (2,2 ans),

la Commission considère que l'ajout de REPATHA à un traitement hypolipémiant optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) à la prise en charge des patients adultes, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée.

Dans les hypercholestérolémies hétérozygotes familiales sévères nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses :

Prenant en compte dans l'étude REPATHA APHERESIS :

- la démonstration de la supériorité de REPATHA en association à une thérapie hypolipémiante versus des LDL-aphérèses programmées associées à une thérapie hypolipémiante, en termes de réduction des paramètres biologiques (taux de LDL-c) et de réduction du recours à des aphérèses, chez des patients en LDL-aphérèses,

- l'absence de bénéfice démontré sur la morbi-mortalité cardiovasculaire dans cette population,

la Commission considère que l'ajout de REPATHA à un traitement hypolipémiant optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) à la prise en charge des patients adultes présentant une hypercholestérolémie hétérozygote familiale, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.

Dans les autres situations²⁸ :

Sans objet

011.3 Population cible

La population cible de REPATHA se limite aux :

- patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, ayant un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique, et n'ayant pas atteint leurs objectifs de LDL-c ($\geq 0,7$ g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée,
- patients adultes avec HFHe, nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses en raison d'un taux de LDL-c non contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé (statine +/- autre thérapie hypolipémiante).

11.3.1 Patients adultes avec antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique, ayant un taux de LDL-c $\geq 0,7$ g/L malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée

La population cible a été approchée à partir d'une étude observationnelle transversale nationale (non publiée²⁹), réalisée sur une base de données permanente de prescription alimentée par des médecins généralistes (Longitudinal Patient Data), sur une période de 24 mois jusqu'à octobre 2017. Parmi les 147 841 patients de la base traités par hypolipémiant, 46,3% avaient un taux de LDL-c $> 0,7$ g/L, dont 20,2% avaient un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique ou d'AOMI.

Le nombre de patients traités par un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée a été approché en considérant uniquement les patients traités par une statine de haute intensité ou par une statine associée à de l'ézétimibe. Parmi ces patients, 31,2% étaient traités par une statine seule à forte intensité et 10,3% par une association statine/ézétimibe.

Ainsi, d'après cette étude, la population avec antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique ou d'AOMI, traités par une statine à haute intensité ou en association à l'ézétimibe et ayant un taux de LDL-c $> 0,7$ g/L représente 3,9% de la population traitée par hypolipémiant.

D'après la base de données EGB^{30,31}, environ 10% de la population française est traité par hypolipémiant. En conformité avec l'indication de l'AMM et après extrapolation à la France³², environ 6 720 000 adultes seraient traités par hypolipémiant.

Sur la base de ces éléments, la population cible pour REPATHA des patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, et ayant un

²⁹ Etude réalisée par Cegedim Strategic Data (CSD) pour AMGEN.

³⁰ HAS. Efficacité et efficacité des hypolipémiants - Une analyse centrée sur les statines. Novembre 2009

³¹ Bezin et al. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. Archives of Cardiovascular Disease.2016

³² Données INSEE 2018.

antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique, et non contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée est estimée à 262 000 patients.

11.3.2 Patients HFHe traités par statine à doses optimales et nécessitant des LDL-aphérèses en raison d'un taux de LDL-c non contrôlés

Les données issues du PMSI³³ permettent d'identifier 177 patients traités par LDL-aphérèse en 2015 dans le cadre d'une hypercholestérolémie essentielle. Le nombre de patients traités par LDL-aphérèse augmentant d'environ 10 patients par an, il est estimé qu'il sera d'environ 200 en 2017.

Ainsi, la population cible pour REPATHA des patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote non contrôlée et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse est estimée à 200 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé, chez les :

- patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie avec antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique, atteints d'une hypercholestérolémie primaire ou d'une dyslipidémie mixte, et qui ne sont pas contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée,
- patients adultes présentant une HFHe insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission souhaite le maintien du statut de médicament d'exception pour REPATHA.

Elle alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment :

- les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées,
- les patients qui ne sont pas à très haut risque cardiovasculaire,
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé (comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée).

La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de REPATHA lors de ses prochaines évaluations.

³³ Avis du 22 mars 2017 de la commission de la Transparence relatif à PRALUENT.