



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 DECEMBRE 2021

evolocumab

REPATHA 140 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- les patients adultes 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)

en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Place de REPATHA (evolocumab) dans la stratégie thérapeutique :

REPATHA (evolocumab) doit être utilisé en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- les patients adultes 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)

en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

Pour rappel, le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est donc défini de la façon suivante :

- statine à dose maximale tolérée, seule en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ;
- ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.

► Recommandations particulières

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

- les patients qui ne sont pas à très haut risque cardiovasculaire,
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé lorsqu'il est possible

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

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la Commission
Indications concernées	<p><u>Indication de l'AMM :</u> <u>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte</u> REPATHA (evolocumab) est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.</p> <p><u>Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie</u> REPATHA (evolocumab) 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, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.</p> <p><u>Périmètre de l'indication concernés par la demande de réévaluation</u> La demande de réévaluation concerne uniquement les patients adultes ayant une contre-indication ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe, et présentant : <ul style="list-style-type: none"> - une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse - 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) </p>
SMR	<p>IMPORTANT en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse - les patients adultes 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) <p>en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'efficacité de REPATHA (evolocumab), en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c) chez des patients adultes intolérants ou contre-indiqués aux statines (études GAUSS, GAUSS 2 et GAUSS 3) et/ou à l'ézétimibe, - mais au regard de l'absence de données permettant de démontrer un bénéfice sur la morbi-mortalité chez les patients avec une intolérance ou une contre-indication aux statines et/ou à l'ézétimibe <p>la Commission considère que REPATHA (evolocumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge, en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse - les patients adultes 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) <p>en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe</p>

ISP	REPATHA (evolocumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Place de REPATHA (evolocumab) dans la stratégie thérapeutique :</u></p> <p>En cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, REPATHA (evolocumab) doit être utilisé, chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse - les patients adultes 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) <p>en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe</p> <p>Pour rappel, le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est donc défini de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - statine à dose maximale tolérée, seule en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ; - ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.
Population cible	Au total, la population cible de REPATHA (evolocumab) dans les indications réévaluées peut être estimée à 2 884 patients
Recommandations	<p>La Commission souhaite le maintien du statut de médicament d'exception pour REPATHA (evolocumab).</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 qui ne sont pas à très haut risque cardiovasculaire, - les patients ne recevant pas un traitement optimisé lorsqu'il est possible <p>La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de REPATHA (evolocumab) lors de ses prochaines évaluations</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence des spécialités REPATHA (evolocumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans un périmètre restreint des indications de l'AMM, à savoir **en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines et/ou l'ézétimibe, chez :**

- **les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérese**
- **les patients adultes 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)**

Cette demande de réévaluation par la Commission fait suite à un besoin médical identifié par les médecins cardiologues de disposer des inhibiteurs de PCSK9 en cas de contre-indications ou d'intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe.

L'evolocumab est une immunoglobuline monoclonale humaine de type IgG2 qui inhibe la PCSK9 humaine et empêche ainsi la dégradation des récepteurs LDL¹.

Pour rappel, dans son avis initial de 2015², la Commission avait octroyé à REPATHA (evolocumab) :

- un SMR important chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes (indication de l'AMM),
- un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou les dyslipidémies mixtes.

Dans son avis de réévaluation et d'extension d'indication de 2018³, la Commission a considéré sur la base des résultats de l'étude de morbi-mortalité FOURIER et l'étude REPATHA APHERESIS, un SMR important uniquement chez :

- 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 symptomatique⁴ (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 hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérese.

Elle a considéré que le SMR était 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 (evolocumab) 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.

¹ *Low density Lipoprotein*

² HAS. Avis de la Commission relatif à REPATHA (evolocumab) en date du 16 décembre 2015.

³ HAS. Avis de la Commission relatif à REPATHA (evolocumab) en date du 5 septembre 2018.

⁴ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Seule la sous-population de patients ayant des contre-indications ou intolérances aux statines et/ou ézétimibe dans les indications « hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte » et « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie » est concernée par la demande de réévaluation. Pour les autres sous-populations des deux indications et pour l'indication « hypercholestérolémie familiale homozygote », se référer aux avis antérieurs de la Commission^{Erreur ! Signet non défini.,3}.

Un autre inhibiteur de PCSK9 ayant l'AMM dans cette sous-population, l'alirocumab (PRALUENT) fait également l'objet d'une réévaluation par la Commission de la Transparence⁵.

A noter que le laboratoire propose de limiter la demande de réévaluation de la HAS uniquement aux 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 intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L*) avec l'ézétimibe.

02 INDICATIONS

« 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. »**

03 POSOLOGIE

« Avant de débuter le traitement par evolocumab, les causes secondaires d'hyperlipidémie ou de dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues.

Posologie

Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte chez l'adulte

La dose recommandée d'evolocumab 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 aphaérese peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérese.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie chez l'adulte

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

Pour plus de précisions concernant les populations spéciales et le mode d'administration, voir la rubrique 4.2 du RCP.

04 BESOIN MEDICAL^{6,7,8}

L'hypercholestérolémie et les dyslipidémies mixtes sont des troubles du métabolisme lipidique qui se caractérisent par des taux de cholestérol, de triglycérides ou de lipoprotéines anormalement élevés dans le sang.

Ces troubles métaboliques constituent, avec certaines hypertriglycéridémies, le diabète, l'hypertension artérielle et le tabagisme, des facteurs de risque cardiovasculaires majeurs, pouvant entraîner des complications cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, artériopathies périphériques, etc....).

Les hypercholestérolémies non familiales représentent la très large majorité des hypercholestérolémies primaires (soit plus de 97% : 9,1 millions de patients hypercholestérolémiques en France dont 300 000 environ sont atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote)⁹.

En France, les maladies cardiovasculaires représentent la 1^{ère} cause de mortalité chez la femme et la 2^{ème} chez l'homme¹⁰, malgré l'amélioration de leur prise en charge.

Le risque cardiovasculaire (RCV) doit être pris en considération pour adapter l'intensité des mesures préventives.

En prévention primaire, le RCV est évalué à l'aide de l'outil SCORE¹¹ (*Systematic Coronary Risk Estimation*), hormis pour les patients diabétiques (type 1 ou 2), insuffisants rénaux chroniques, ou atteints d'une hypertension ou hypercholestérolémie sévère pour lesquels le RCV est considéré comme élevé ou très élevé.

En cas de maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire), le RCV est d'emblée considéré très élevé.

Selon les recommandations de l'ESC/EAS de 2019⁷, on distingue 4 niveaux de RCV qui déterminent les objectifs cibles de taux de LDL-c à atteindre (Voir tableau 1).

⁶ Santé Publique France. Maladies cardiovasculaires et accident vasculaire cérébral. juin 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral>.

⁷ Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020 ; 41 : 111–88.

⁸ Béliard S, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. Diabetes Metab. 2016.

⁹ ANHET. L'Hypercholestérolémie Familiale en chiffres. ANHET.f <https://www.anhet.fr/chiffres-cles> (2019).

¹⁰ Santé Publique France. Maladies cardiovasculaires et accident vasculaire cérébral. Juin 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral>

¹¹ SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) : score permettant d'estimer le risque cumulé sur 10 ans de survenue d'un événement cardiovasculaire fatale.

Tableau 1. Les différents niveaux de risques cardiovasculaires avec leurs objectifs de LDL-c à atteindre ainsi que la stratégie d'intervention (recommandations ESC/EAS 2019⁷)

Niveau de risque cardiovasculaire		Objectif de LDL-c	Stratégie d'intervention
Faible	SCORE <1 %	< 1,16 g/l (3,0 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Si LDLc < 3,0 mmol</u> : mesures hygiéno-diététiques - <u>Si 3,0 <LDLc < 4,9 mmol</u> : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant à considérer si non-contrôlé - <u>Si LDLc > 4,9 mmol</u> : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant
	1 % ≤ SCORE <5 %		
Modéré	Patients jeunes (diabète de type 1 (DT1) <35 ans, diabète de type 2 (DT2) <50 ans) avec une durée du diabète <10 ans sans autre facteur de risque CV	< 1,00 g/l (2,6 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Si LDLc < 2,6 mmol</u> : mesures hygiéno-diététiques - <u>Si 2,6 <LDLc < 4,9 mmol</u> : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant à considérer si non-contrôlé - <u>Si LDLc > 4,9 mmol</u> : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant
	1 % ≤ SCORE <5 %		
Elevé	Patients avec un facteur de risque unique élevé, notamment CT ¹² > 8 mmol/l (3,10 g/l) ou LDL-c > 4,9 mmol/l (1,90 g/l) ou PA ≥ 180/110 mmHg	< 0,70 g/l (1,8 mmol/l) avec une diminution ≥ 50% du taux initial.	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Si LDLc < 1,8 mmol</u> : mesures hygiéno-diététiques - <u>Si 1,8 <LDLc < 2,6 mmol</u> : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant à considérer si non-contrôlé - <u>Si LDLc > 2,6 mmol</u> : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant
	Hypercholestérolémie familiale sans autre facteur de risque majeur		
	Diabète sans atteinte d'organe avec une durée ≥ 10 ans ou un autre facteur de risque additionnel		
	Insuffisance rénale modérée définie par un débit de fraction glomérulaire (DFG) compris entre 30 et 59 ml/min		
	5 % ≤ SCORE < 10 %		
Très élevé	Maladies cardiovasculaires athéroscléreuses documentées. Cela comprend les antécédents cliniques de SCA (IM ou angor instable), d'angor stable, de revascularisation coronaire (ICP, pontage aorto-coronarien et autres procédures de revascularisation artérielle), d'AVC et d'AIT, et d'artériopathie périphérique (prévention secondaire).	< 0,55 g/l (1,4 mmol/l) avec une diminution ≥ 50% du taux initial*	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Si LDLc < 1,4 mmol</u> : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant à considérer si non-contrôlé - <u>Si LDLc > 1,4 mmol</u> : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant
	Diabète avec atteinte d'organe ou au moins 3 facteurs de risque majeurs ou un diabète de type 1 avec une durée > 20 ans		
	Insuffisance rénale sévère définie par un DFG <30 ml/min		
	Score de mortalité CV à 10 ans ≥10%		
	Hypercholestérolémie familiale avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou avec un autre facteur de risque majeur		

* Pour les patients avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie qui ont eu un 2^{ème} évènement cardio vasculaire dans les 2 ans (pas nécessairement le même type d'évènement que le 1^{er}) tout en prenant un traitement à base de statines au maximum toléré, un objectif de LDL-C de <1,0 mmol/L (<40 mg/ dL) peut être envisagé.

► Prise en charge

La prise en charge de l'hypercholestérolémie varie en fonction du risque cardiovasculaire du patient (incluant l'existence d'antécédents de maladies cardiovasculaires), de la concentration en LDL-c et de l'objectif visé. Elle a pour objectif de réduire le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires. Les mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation des graisses, exercice physique) et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, diabète...) sont systématiquement recommandées chez tous les patients nécessitant une prévention

¹² Taux de Cholestérol total

cardiovasculaire. Un traitement hypolipémiant médicamenteux sera d'emblée associé aux mesures hygiéno-diététiques chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé en prévention primaire (tel qu'une hypercholestérolémie familiale) et chez tous les patients en prévention secondaire.

En prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires, les statines sont recommandées en première intention de traitement médicamenteux. Il est recommandé d'utiliser une statine de forte intensité jusqu'à la plus forte dose tolérée pour atteindre les objectifs fixés pour chaque niveau de risque cardiovasculaire. Une autre statine peut être utilisée en cas d'intolérance. Si les objectifs ne sont pas atteints avec la dose maximale tolérée d'une statine, l'association avec l'ézétimibe est recommandée.

L'addition d'un séquestrant biliaire (cholestyramine) est évoquée comme alternative mais la recommandation est de faible niveau de preuve et il présente une tolérance digestive très médiocre, et des interactions médicamenteuses difficiles à gérer pour des patients polymédicamentés.

Contre-indications aux statines

Cependant, les statines peuvent être contre-indiquées dans certaines situations (cf RCP).

En dehors de contre-indications génériques (hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés) et de contre-indications par nature temporaires liées à l'administration concomitante avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4, les mentions principales concernent les patients avec :

- Affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale : contre-indication éventuellement temporaire ;
- Myopathie, sans critères précis de définition dans le RCP ;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) pour la rosuvastatine.

Intolérance aux statines

Par ailleurs, les principaux effets indésirables rapportés avec les statines sont musculaires, hépatiques et métaboliques.

Les données acquises de la science sur l'innocuité des statines et les événements indésirables associés¹³ montrent qu'une toxicité hépatique sévère, nécessitant l'arrêt du traitement, est rare, estimée à 1/100 000 individus traités. Une élévation dose-dépendante des transaminases au-delà de 3 fois la normale, est plus fréquente, environ 1/100 dans les essais cliniques. Elle est habituellement asymptomatique et transitoire. L'augmentation du risque d'apparition d'un diabète de type 2 est estimé à 10 % à 5 ans, 20 % pour les fortes doses. Ce risque a été essentiellement démontré chez les patients à risque accru de développer un diabète de type 2. Il ne constitue pas un motif habituel d'arrêt du traitement.

Les **troubles musculaires** constituent l'effet secondaire caractéristique des statines, source de la très grande majorité des cas d'intolérance effective ou ressentie, et d'arrêt du traitement.

Il existe différents types d'atteintes, regroupées sous le nom de symptômes musculaires associés aux statines (SMAS), d'intensité croissante pouvant constituer une intolérance et mener à l'arrêt du traitement :

- Les myalgies fréquentes,
- Les myopathies (myosites) sévères mais rares,
- Les rhabdomyolyses.

Les recommandations ESC/EAS 2019 mentionnent un arbre décisionnel qui prend en compte l'intensité des symptômes, leur imputabilité au traitement et le taux de créatine phosphokinase (CPK) :

- en cas de rhabdomyolyse (CPK>40 fois la limite supérieure de la normale), la recommandation est l'arrêt définitif des statines ;

¹³ CB Newman et al. Statin Safety and Associated Adverse Events. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39: e38-e81

- en cas de symptômes invalidants, sans autre cause identifiable et de CPK >4 fois la limite supérieure de la normale (comme dans le cas des myopathies), il est recommandé d'interrompre la prescription pendant au moins 6 semaines jusqu'à régression des symptômes et normalisation des CPK, puis de réintroduire une autre statine au dosage le plus faible, à augmenter progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée. Une prise un jour sur deux ou une semaine sur deux peut faciliter la tolérance ;
- en cas de symptômes avec CPK <4 fois la limite supérieure de la normale, la recommandation de sevrage est plus courte, 2 à 4 semaines. Si les symptômes persistent, la responsabilité de la statine est peu probable et il faut rechercher une autre cause. Si les symptômes s'améliorent, il est recommandé de réintroduire une deuxième statine à la dose usuelle ou au dosage le plus faible, voire si les symptômes réapparaissent, de tester une 3^{ème} statine en débutant par le dosage le plus faible.

Chez les patients qui ne peuvent tolérer aucune statine ou chez qui les statines sont contre-indiquées, les recommandations européennes de l'ESC/EAS 2019 mentionnent qu'un traitement par ézétimibe doit être considéré⁷.

Si l'ajout de l'ézétimibe à une statine à une dose maximale tolérée, ne permet pas d'atteindre l'objectif de LDL-C, l'addition d'un anti-PCSK9 est recommandée uniquement chez les patients à très haut-risque cardiovasculaire :

- **en prévention secondaire en cas d'hypercholestérolémie familiale ou non.**
- **en prévention primaire avec un autre facteur de risque majeur en cas d'hypercholestérolémie familiale.**

A noter que l'ézétimibe en association avec une statine est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques (cf. RCP).

► **Conclusion sur la couverture du besoin médical**

Il existe un besoin médical :

- **non couvert chez les patients non contrôlés ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et à l'ézétimibe ;**
- **partiellement couvert chez les patients chez les patients non contrôlés ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines ou à l'ézétimibe.**

Cependant, il est nécessaire de disposer de médicaments efficaces sur des critères de morbi-mortalité et bien tolérés en complément des mesures hygiéno-diététiques chez ces patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans le cadre de cette réévaluation, les comparateurs cliniquement pertinents de REPATHA (evolocumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en cas de contre-indication ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- les patients adultes 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)

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
PRALUENT (alirocumab) SANOFI AVE NTIS	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.	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-aphérèse. 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-aphérèse.	Oui
		PRALUENT est indiqué chez les adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c, en complément de la correction des autres facteurs de risque :	17/07/2019 (extension d'indication)	SMR important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA	ASMR V dans la prise en charge des patients adultes ayant un antécédent de SCA récent (prévention secondaire), et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé	

		<ul style="list-style-type: none"> - en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou, 5 - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. 		<p>récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.</p> <p>SMR insuffisant dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie »</p>	<p>comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.</p>	
--	--	--	--	---	--	--

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que PRALUENT (alirocumab) dispose d'une AMM dans la même situation clinique que REPATHA (evolocumab), et avait obtenu un SMR insuffisant en 2019 dans « l'hypercholestérolémie primaire » et « la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », chez notamment les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, sa réévaluation est en cours par la CT à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette réévaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

Les indications de LDL-aphérese selon les recommandations de la NSFA¹⁴ 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

Le comparateur cliniquement pertinent de REPATHA (evolocumab) en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, est PRALUENT (alirocumab) (sous réserve des conclusions de la Commission lors de sa réévaluation), chez :

- les adultes ayant une HFHe à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérese (prévention primaire).
- les adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) (prévention secondaire).

Cependant, chez les adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à REPATHA (evolocumab).

Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec PRALUENT (alirocumab) à la date de la présente évaluation.

De plus l'aphérese est également un comparateur cliniquement pertinent de REPATHA (evolocumab) chez les patients adultes ayant une HFHe à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérese.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité REPATHA (evolocumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé non superposable à l'AMM européenne.

Le libellé de l'AMM de REPATHA (evolocumab) aux Etats-Unis est :

- « In adults with established cardiovascular disease to reduce the risk of myocardial infarction, stroke, and coronary revascularization
- As an adjunct to diet, alone or in combination with other low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c)-lowering therapies, in adults with primary hyperlipidemia, including heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), to reduce LDL-c
- As an adjunct to other LDL-c-lowering therapies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH), to reduce LDL-c. »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	- Primary non-familial hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia :

¹⁴ 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.

		<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 <p>- Heterozygous familial hypercholesterolaemia:</p> <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: Commissioned by NHS England via specialist centres only for homozygous familial hypercholesterolaemia</p>
Allemagne	Oui	<p>Restricted to :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homozygous familial hypercholesterolemia that already receive the maximum lipid lowering dietetic and medicinal therapy - Heterozygous familial or non-familial hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia disease, confirmed vascular disease and additional cardiovascular risk factor(s), who follow a therapy refractory course documented over a period of 12 months with maximum lipid lowering therapy (statins and/or other lipid lowering therapies in case of statin intolerance or contraindication) and for whom the LDL-c levels cannot be lowered sufficiently so that it can be assumed that an LDL-apheresis is indicated
Pays-Bas	Oui	<p>Uncontrolled patients with MTD of statin and ezetimibe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary prevention in patients with HoFH and HeFH - Secondary prevention in patients with past CV event or DM or Established statin intolerance <p>No LDL-c threshold to prescribe, target LDL-c for high risk population is $< 1,8$ mmol/L</p>
Belgique	Oui	<p>Restricted to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HeFH with DLCN-score>8 and with a past CV event (ACS, IS or arterial revascularisation) AND LDL-c ≥ 100 mg/dl or without a past CV event AND LDL-c≥ 130 mg/dl at MTD of statin and ezetimibe, or only ezetimibe in case of intolerance or CI for statins - HoFH: <ul style="list-style-type: none"> • For adults with a past CV event AND LDL-c ≥ 100 mg/dl or without a past CV event AND LDL-c ≥ 130 mg/dl at MTD of statin and ezetimibe, or only statin or ezetimibe in case of intolerance or contraindication (CI) for either of the other drugs • For children above 12: LDL-c > 100 mg/dl despite MTD LLT
Espagne	Oui	<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
Italie	Oui	<p>Restricted to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HoFH $< 80y$ in PP - HeFH $< 80y$ in PP with LDL-c>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 in patients with recent MI (within 12 months) or recurrent CV events (2+ in their life) with LDL-c > 100 mg/dL after maximum tolerated statins (atorvastatin 40-80mg OR rosuvastatin 20mg-40mg)+ezetimibe or with demonstrated SI - SP patients $< 80y$ with ASCVD, FH or mixed dyslipidaemia, with a LDL-c>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

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	16/12/2015 (Inscription)
Indication	<p>« <u>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte</u> REPATHA (evolocumab) 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 (evolocumab) 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 (evolocumab) sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »</p>
SMR (libellé)	<p>Dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou les dyslipidémies mixtes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.</p> <p>Dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes, le service médical rendu est <u>important</u>.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles, REPATHA (evolocumab) peut être proposé en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association aux traitements hypolipémiants en cours à doses maximales, avec ou sans aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL).</p>
ASMR (libellé)	<p>L'ajout de REPATHA (evolocumab) à un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphéreses, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).</p>
Etudes demandées	<p>La Commission réévaluera ce médicament notamment sur la base des résultats de l'étude de morbi-mortalité (Fourier).</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	05/09/2018 (Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données Extension d'indication)
Indication	<p>« <u>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte</u> REPATHA (evolocumab) 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, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. <p>Pour les résultats des études relatifs aux effets sur le LDL-c, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. »</p>
SMR (libellé)	<p>La Commission considère que le service médical rendu par REPATHA (evolocumab) est <u>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 (evolocumab) 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>REPATHA (evolocumab), 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 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. En l'absence de comparaison à l'ézétimibe, REPATHA (evolocumab) 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-aphéreses. <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 (evolocumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p>
ASMR (libellé)	<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 (evolocumab) 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,

	<ul style="list-style-type: none"> - la faible quantité d'effet observée sur le critère combinant les décès cardiovasculaires, les IDM et les AVC (différence avérée 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 (evolocumab) 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 (evolocumab) 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></p> <p>Sans objet</p>
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	03/10/2018 (Inscription)
Indication	<p>« <u>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte</u></p> <p>REPATHA (evolocumab) 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></p> <p>REPATHA (evolocumab) 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.</p> <p><u>Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie</u></p> <p>REPATHA (evolocumab) 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, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. <p>Pour les résultats des études relatifs aux effets sur le LDL-c, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. »</p>
SMR (libellé)	<p>La Commission considère que le service médical rendu par REPATHA 420 mg (evolocumab), solution injectable en cartouche est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Important</u> en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez 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. - <u>Important</u> en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes présentant une HFHe, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérese. - <u>Important</u> chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie héréditaire homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. <p><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 ».</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet
ASMR (libellé)	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à REPATHA 140 mg (evolocumab), solution injectable en stylo prérempli.
Etudes demandées	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour rappel, l'évaluation de REPATHA (evolocumab) en 2015 dans les hypercholestérolémies primaires familiales hétérozygotes et non familiales, ainsi que les dyslipidémies avait principalement reposé sur les 7 études suivantes (Avis du 16 décembre 2015) ayant évalué l'efficacité de REPATHA (evolocumab) sur la réduction d'un critère biologique, le taux de LDL-c :

- **l'étude LAPLACE-2¹⁵** 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 DESCARTES¹⁶** randomisée, en double aveugle, qui avait démontré une 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-2¹⁷**, randomisée, en double aveugle, qui avait démontré une réduction significative des taux de LDL-c versus placebo et ézetimibe après 12 semaines de traitement

¹⁵ Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderate- or High-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering in Patients With Hypercholesterolemia: The LAPLACE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014;311(18):1870–1883

¹⁶ Dirk J. Blom, M.D. et al. A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. N Engl J Med 2014; 370:1809-1819

¹⁷ Koren MJ, et al. MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014 Jun 17;63(23):2531-2540.

chez 614 patients avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte et un risque cardiovasculaire faible à modéré (risque CV ≤10% à 10 ans) ;

- **l'étude GAUSS-2¹⁸**, 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-2¹⁹** 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)²⁰** non comparative, en ouvert, qui avait 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).
- Deux études en de suivi en ouvert des principales études précitées (**OSLER 1 et OSLER²¹ 2**) ont eu pour objectif principal l'évaluation de la tolérance à long terme (5 ou 2 ans, respectivement), l'efficacité étant évalué en tant que critère secondaire ainsi que des analyses groupées de ces études.

Lors de sa réévaluation et de son extension d'indication en 2018, les études suivantes ont été analysées (Avis du 5 septembre 2018) :

- **l'étude FOURIER²²**, randomisée, en double aveugle, qui avait démontré une diminution significative sur des critères de morbi-mortalité (taux de survenue du premier événement parmi un décès d'origine cardiovasculaire, IDM, hospitalisation pour angor instable, AVC et revascularisation coronaire) versus placebo sur 24 mois, chez 27 564 patients à très haut risque cardiovasculaire (prévention secondaire) non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé par statines à doses maximales tolérées, avec ou sans autre hypolipémiant ;
- **l'étude REPATHA APHERESIS**, randomisée, en ouvert, qui avait démontré une diminution significative sur le recours à des séances d'aphérèses conditionnelles versus par LDL-aphérèses chez 39 patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé par statines à doses maximales tolérées, avec ou sans autre hypolipémiant ;

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de cette réévaluation chez les patients intolérants aux statines et/ou à l'ézétimibe sont :

- **L'étude GAUSS²³**, étude de phase II, en double aveugle, randomisée et contrôlée ayant étudié l'efficacité sur la réduction du LDL-c et la tolérance de l'evolocumab en association ou non avec l'ézétimibe par rapport à l'ézétimibe seul chez les patients présentant une hypercholestérolémie et intolérants aux statines. Cette étude est présentée pour démontrer l'efficacité de l'evolocumab en association avec l'ézétimibe par rapport à l'ézétimibe seul.
- **L'étude GAUSS-3²⁴**, étude de phase III, en double aveugle, randomisée et contrôlée par rapport à l'ézétimibe. L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité de l'evolocumab versus ézétimibe en termes de réduction des taux de LDL-c après 24 semaines de traitement et d'évaluer la tolérance chez des patients présentant une

¹⁸ Stroes E, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014 Jun 17;63(23):2541-2548.

¹⁹ Raal FJ, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Jan 24;385(9965):331-40.

²⁰ Raul D. Santos, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia, Journal of the American College of Cardiology, Volume 75, Issue 6, 2020, Pages 565-574,

²¹ Marc S. Sabatine, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events, N Engl J Med 2015; 372:1500-1509

²² Marc S. Sabatine, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease, N Engl J Med 2017; 376:1713-1722

²³ Sullivan D, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. JAMA. 2012;308(23):2497-506.

²⁴ Nissen SE, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(15):1580-1590

hypercholestérolémie et intolérants aux statines. Cette étude est présentée pour démontrer l'efficacité de l'evolocumab seul par rapport à l'ézétimibe seul.

- **L'étude HEYMANS²⁵**, étude observationnelle européenne dont l'objectif principal était de décrire les caractéristiques cliniques des patients à l'initiation du traitement par evolocumab sur une durée de 36 mois (décrite dans la rubrique 08.5 Données d'utilisation).

08.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 16 décembre 2015)

Seules les données relatives aux patients ayant une contre-indication ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe sont rappelées ci-dessous.

8.1.1 Etude de GAUSS-2

L'étude de phase III (GAUSS-2), comparative randomisée, a été réalisée chez 307 patients avec hypercholestérolémie intolérants à au moins deux statines et n'atteignant pas les objectifs de LDL-c déterminés par le laboratoire central lors de la sélection, selon les critères du Adult Treatment Program III (ATP III) du National Cholesterol Education Program (NCEP)²⁶.

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) dans le groupe ézétimibe, 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.

08.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Les nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire à l'appui de cette réévaluation chez les patients intolérants aux statines et/ou à l'ézétimibe sont décrites ci-dessous.

8.2.1 Etude GAUSS

► Méthode

²⁵ K.K Ray, et al. Does Evolocumab use in Europe match 2019 ESC/EAS lipid guidelines? Results from the HEYMANS study, European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.3013

²⁶ National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106:3143-3421.

- Taux de LDL-c ≥ 100 mg/dl (2,59 mmol/L) pour les patients avec une maladie coronarienne diagnostiquée ou un risque équivalent ;
- Taux de LDL-c ≥ 130 mg/dl (3,37 mmol/L) pour les patients sans maladie coronarienne diagnostiquée ou un risque équivalent et présentant 2 facteurs de risque ou plus ;
- Taux de LDL-c ≥ 160 mg/dl (4,14 mmol/L) pour les patients sans maladie coronarienne diagnostiquée ou un risque équivalent et présentant 1 facteur de risque ou plus ;
- Taux de LDL-c ≥ 190 mg/dl (4,92 mmol/L) pour les patients sans maladie coronarienne diagnostiquée ou un risque équivalent et ne présentant aucun facteur de risque.

L'étude GAUSS est une étude de phase II, multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée, en groupe parallèle, comparative stratifiée à la randomisation sur le taux de LDL-c à l'inclusion (< 1,30 g/l [3,4 mmol/L] vs. ≥ 1,30 g/l) et sur l'utilisation de statine à l'inclusion.

L'objectif principal était d'évaluer à 12 semaines l'effet de l'evolocumab comparé à l'ézétimibe en termes de pourcentage de variation du taux de LDL-c par rapport à l'inclusion, chez les patients présentant une hypercholestérolémie, intolérants aux statines et n'atteignant pas les objectifs de LDL-c déterminés par le laboratoire central lors de la sélection, selon les critères de l'ATP III du NCEP.

L'intolérance aux statines était définie comme les patients présentant des antécédents d'intolérance aux statines (intolérants à au moins 1 statine, quelle qu'en soit la dose, ou intolérant à une augmentation de la dose au-dessus de la dose maximale hebdomadaire) en raison de myalgies intolérables ou de myopathies et dont les symptômes disparaissent ou s'améliorent à l'arrêt de la statine.

Les patients ont été randomisés selon un ratio d'allocation 1:1:1:1 pour recevoir soit:

- evolocumab seul à la dose de 280 mg toutes les 4 semaines
- evolocumab seul à la dose de 350 mg toutes les 4 semaines
- evolocumab seul à la dose de 420 mg toutes les 4 semaines (posologie de l'AMM) ;
- evolocumab 420 mg toutes les 4 semaines associé à l'ézétimibe 10 mg par voie orale une fois par jour (posologie de l'AMM) ;
- placebo toutes les 4 semaines associé à l'ézétimibe 10 mg par voie orale une fois par jour.

Seuls les résultats des groupes avec l'evolocumab 420 mg une fois toutes les 4 semaines sont présentés car il s'agit du seul dosage approuvé de l'AMM.

► Résultats

L'étude a été conduite dans 33 centres dans 8 pays (dont aucun centre en France), et un total de 160 patients a été randomisé dont 32 dans le groupe evolocumab 420 mg seul, 31 dans le groupe evolocumab/ézétimibe et 33 dans le groupe placebo/ézétimibe.

La majorité des patients étaient à haut risque cardiovasculaire selon le NCEP (National Cholesterol Education Program) : 11 patients (34,4%) dans le groupe evolocumab 420 mg, 10 patients (33,3%) dans le groupe evolocumab/ézétimibe et 15 patients (46,9%) dans le groupe placebo/ézétimibe.

A l'inclusion, 24% des patients étaient sous traitements hypolipémiants notamment des statines dans 16% des cas. Tous les patients ne toléraient pas au moins une statine en raison de troubles musculaires. Les effets indésirables musculaires les plus graves étaient des myalgies pour environ 90% des patients, des myosites pour environ 9% des patients et des rhabdomyolyses pour environ 1% des patients.

Le critère de jugement principal de l'étude était la diminution moyenne du LDL-c à la semaine 12 par rapport à l'inclusion. Elle était de -52,03 % dans le groupe evolocumab 420 mg, de -63,33 % dans le groupe evolocumab/ézétimibe et de -16,06 % dans le groupe placebo/ézétimibe soit une différence statistiquement significative de -35,94 % (IC95% [-44,08 ; -27,80], p<0,0001) entre le groupe evolocumab 420 mg et le groupe placebo ézétimibe.

A titre exploratoire, sans gestion de l'inflation du risque alpha, une analyse a été effectuée sur le critère de jugement principal pour évaluer l'efficacité du groupe evolocumab/ézétimibe versus ézétimibe. Cette analyse suggère la supériorité de l'evolocumab en association à l'ézétimibe par rapport à l'ézétimibe seul avec une différence de -47,29 %.

8.2.2 Etude GAUSS-3

Référence	Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial.
-----------	--

	Nissen SE, et al.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01984424
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'évolocumab versus ézétimibe en termes de réduction des taux de LDL-c après 24 semaines de traitement, chez des patients présentant une hypercholestérolémie et intolérants aux statines.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèle, comparative versus ézétimibe, stratifiée à la randomisation dans la partie B (phase de traitement dans l'étude) sur le taux de LDL-c à l'inclusion (< 180 mg/dl [4,66 mmol/L] vs. ≥ 180 mg/dl).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 10/12/2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale des parties A et B de l'étude : 10/11/2015 La durée totale des parties A et B de l'étude était de 48 semaines. L'étude a été conduite sur 53 centres dans 13 pays dont 3 centres en France.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 à 80 ans - Patients n'atteignant pas les objectifs de LDL-c déterminés par le laboratoire central lors de la sélection, selon les critères de l'ATP III du NCEP - Patients présentant des antécédents d'intolérance aux statines définis par : <ul style="list-style-type: none"> o Intolérance à l'atorvastatine à une dose moyenne quotidienne de 10 mg et intolérant à tout autre statine quelle qu'en soit la dose en raison de troubles musculosquelettiques (douleur, courbatures, faiblesses musculaires, crampes) ; o OU intolérance à au moins 3 statines dont une statine à la dose moyenne quotidienne la plus basse (rosuvastatine 5 mg, simvastatine 10 mg, pravastatine 40 mg, lovastatine 20 mg, fluvastatine 40mg, pitavastatine 2 mg) et deux autres statines, quelle qu'en soit la dose, en raison de symptômes musculosquelettiques (douleur, courbatures, faiblesses musculaires, crampes) ; o OU antécédent documenté d'augmentation des CPK (supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) accompagnée de symptômes musculaires durant le traitement par statine et résolution documentée de l'élévation des CPK et des symptômes musculaires à l'arrêt du traitement par statine ; o ET disparition ou amélioration des symptômes lorsque le dosage de la statine est abaissé ou interrompu. - Traitement hypolipémiant stable depuis au moins 4 semaines avant la sélection. Si le patient prenait un chélateur d'acides biliaires et/ou un produit contenant des stanols et un traitement par statine ou ézétimibe, il devait être arrêté depuis au moins 4 semaines avant le dosage du LDL-c lors de la sélection. - Taux de triglycérides à jeun ≤ 400 mg/dl (4,52 mmol/L) lors de la sélection
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires. - Insuffisance cardiaque classée NYHA (<i>New York Heart Association</i>) III ou IV, ou dernière fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) connue <30%. - Insuffisance rénale modérée à sévère, définie comme un DFG < 30 ml/min/1,73m² lors de la sélection. - Maladie hépatique active ou dysfonction hépatique, définies comme un taux d'aspartate aminotransférase (AST) ou d'alanine aminotransférase (ALT) > 3 fois la LSN lors de la sélection. - Arythmie sévère non contrôlé, infarctus du myocarde, angor instable, intervention coronarienne percutanée, pontage aortocoronarien ou accident vasculaire cérébral dans les 3 mois précédant la randomisation. Chirurgie cardiaque ou revascularisation planifiée, antécédant d'AVC hémorragique. - Diabète de type 1, diabète de type 2 mal contrôlé (HbA1c > 8,5%), diabète de type 2 diagnostiqué (dans les 6 mois précédant la randomisation), ou détection d'un diabète au cours du bilan biologique réalisé lors de la sélection des patients

(glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl [7,0 mmol/L] ou HbA1c $\geq 6,5\%$) sans diagnostic antérieur de diabète.

- Hypertension non contrôlée définie comme, en position assise, une pression artérielle systolique (PAS) > 160 mmHg ou une PA diastolique (PAD) > 100 mmHg.
- Patient ayant, lors des 4 semaines précédant le dosage de LDL-c réalisé au cours de la phase de sélection, pris des levures de riz rouge, de la niacine à une dose >200 mg/jour ou un traitement hypolipémiant délivré sur ordonnance (fibrates et dérivés, statines ou ézétimibe) autres que des chélateurs d'acides biliaires, ou des stanols et des esters de stanol.
- Traitement par un inhibiteur de la cholestérol-ester transférase, par cyclosporine, stéroïdes, dérivés de la vitamine A et du rétinol utilisé comme traitement dermatologique
- Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie non contrôlées
- Infection active connue ou dysfonctionnement hématologique, rénal, métabolique, gastro-intestinal ou endocrinien.
- Diagnostic de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire dans les 3 mois précédant la randomisation.
- Femme enceinte ou allaitante.
- Traitement préalable par evolocumab ou un autre inhibiteur de PCSK9.

Principaux critères d'exclusion post-randomisation

Les critères d'exclusion pour la partie B post-randomisation partie A :

- Absence de troubles musculaires sous statine
- OU présence de troubles musculaires sous placebo

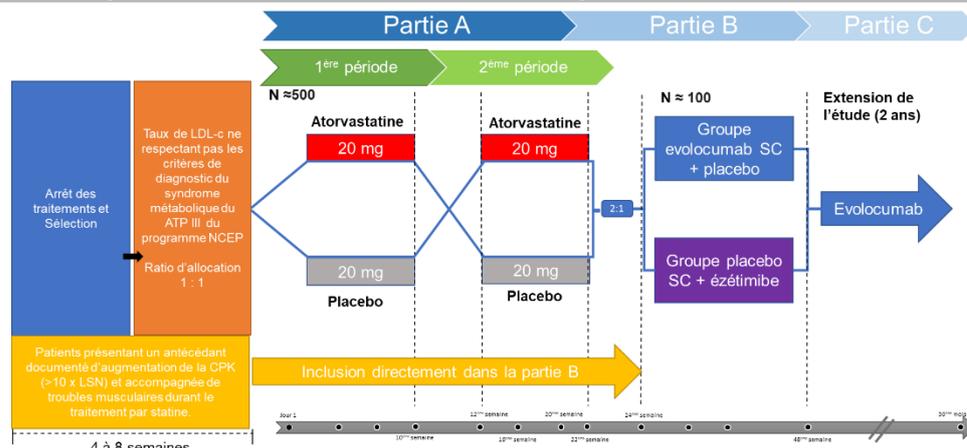


Figure 1 : Etude GAUSS-3 - Schéma de l'étude

Schéma de l'étude et traitements étudiés

Les patients ont été randomisés en amont de la partie A et en amont de la partie B. Lors de la sélection, les patients suivant un traitement par faible dose de statines ou d'ézétimibe devaient interrompre le traitement pendant au moins 4 semaines avant la sélection.

L'étude a été divisée en 3 parties :

Partie A d'une durée de 24 semaines, contrôlée versus placebo, en double-aveugle et en cross-over. L'objectif de cette partie était d'étudier la présence de troubles musculaires liés à la statine.

La partie A a été divisée en 2 périodes de traitement de 10 semaines chacune afin de permettre une exposition croisée des patients aux statines selon un ratio 1 : 1 :

- Période 1 durant laquelle les patients recevaient 20 mg d'atorvastatine par voie orale une fois par jour ou un placebo par voie orale ;
- Interruption de traitement pendant 2 semaines ;
- Période 2 durant laquelle les patients ayant reçu 20 mg d'atorvastatine lors de la période 1, recevaient le placebo et ceux ayant reçu le placebo, recevaient 20 mg d'atorvastatine.

Lors de la période 1 ou 2, l'apparition de troubles musculaires intolérables ou persistants entraînait l'arrêt du médicament de l'étude. Le caractère intolérable des

	<p>troubles musculaires était défini comme une augmentation des CPK >10 x la LSN accompagnée de troubles musculaires. Le caractère persistant des troubles musculaires était évalué par l'investigateur et défini par une durée d'au moins 2 semaines.</p> <p>À l'issue des deux périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients ayant rapporté un trouble musculaire sous atorvastatine et n'ayant pas rapporté de trouble musculaire sous placebo devaient arrêter tout traitement durant 2 semaines, avant d'être inclus à la partie B de l'étude. - Les patients n'ayant rapporté aucun trouble musculaire sous atorvastatine mais ayant rapporté un trouble musculaire sous placebo étaient exclus de l'étude. <p><u>Partie B</u> d'une durée de 24 semaines, en double-aveugle comparant l'evolocumab à l'ézétimibe.</p> <p>Les patients répondant aux critères d'inclusion de la partie B ont été randomisés selon un ratio d'allocation 2 :1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab 420 mg administré par voie sous cutanée une fois par mois en association à un placebo par voie orale, une fois par jour ; • Placebo par voie sous-cutané une fois par mois associé à l'ézétimibe 10 mg par voie orale, une fois par jour. <p>La randomisation dans la partie B a été stratifiée sur le taux de LDL-c à l'inclusion (<180 mg/dl [4,66 mmol/L] ou ≥ 180 mg/dl).</p> <p><u>Partie C</u> d'extension, d'une durée de 2 ans, en ouvert. L'objectif de cette phase était d'évaluer la tolérance à long terme ainsi que l'efficacité de l'evolocumab chez les patients intolérants aux statines.</p> <p>Les patients ayant terminé la partie B, n'ayant pas interrompu leur traitement sous-cutané, et chez qui aucun événement indésirable n'est apparu, étaient éligibles à l'inclusion dans la partie C de l'étude.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le pourcentage de variation des taux de LDL-c de la moyenne des valeurs des semaines 22 et 24 de la partie B par rapport à l'inclusion, évalué par un Comité de Revue Indépendant (CRI) (population ITT) - Le pourcentage de variation des taux de LDL-c à la 24^{ème} semaine de la partie B par rapport à l'inclusion, évalué par une CRI (population ITT)
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Les critères de jugement hiérarchisés étaient analysés selon une séquence hiérarchique en 2 étapes. Il s'agissait des moyennes obtenues des semaines 22 et 24 de la partie B ainsi que la valeur de la semaine 24 :</p> <p>Etape 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion - Réponse en termes de LDL-c définie par un pourcentage de patients atteignant l'objectif de LDL-c < 70 mg/dl (1,81 mmol/L). - Pourcentage de variation du taux de cholestérol total par rapport à l'inclusion - Pourcentage de variation des taux de cholestérol non HDL par rapport à l'inclusion - Pourcentage de variation des taux de ApoB par rapport à l'inclusion - Pourcentage de variation du ratio cholestérol total / HDL-c par rapport à l'inclusion - Pourcentage de variation du ratio ApoB/ApoA1 par rapport à l'inclusion <p>Etape 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de variation en Lp(a) par rapport à l'inclusion - Pourcentage de variation en triglycérides par rapport à l'inclusion - Pourcentage de variation en HDL-c par rapport à l'inclusion - Pourcentage de variation en VLDL-c par rapport à l'inclusion <p>Les autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le taux de variation moyenne de ApoA1 des semaines 22 et 24 de la partie B par rapport à l'inclusion. - Le pourcentage de variation de ApoA1 à la 24^{ème} semaine de la partie B par rapport à l'inclusion.

	Les critères de jugement exploratoires incluaient l'analyse de la qualité de vie à travers les questionnaires SF-36 ²⁷ (« ») et BPI-SF ²⁸
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 25 % entre les deux groupes de traitement avec un écart-type de 20%, avec une puissance de 98% et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 100 patients dans la partie B. Selon l'hypothèse d'un taux estimé d'événements indésirables musculaires dans une étude de rechallenge en double aveugle contrôlée par placebo de 20%, 500 patients devaient être inclus dans la partie A.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> L'analyse principale a été conduite après 24 semaines de traitement lorsque tous les patients inclus dans la partie B avaient effectué les visites. Seuls les résultats de l'analyse principale sont présentés dans cet avis.</p> <p><u>Analyse des co-critères de jugement principaux</u> Les co-critères de jugement principaux ont été analysés à l'aide d'un modèle linéaire de mesures répétées qui prenait en compte le groupe de traitement, le facteur de stratification (c'est-à-dire LDL-c à l'inclusion), les visites programmées et l'interaction entre le traitement et les visites programmées.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des analyses en sous-groupe ont été réalisées sur les co-critères de jugement principaux en utilisant le facteur de stratification et les covariables définies à l'inclusion. - Des analyses de sensibilité ont été effectuées afin de s'assurer de la robustesse des résultats : avec la population d'analyse complète et avec le test de Quade, test non-paramétrique. <p><u>Analyse des co-critères de jugement secondaires</u> Les co-critères de jugement secondaires ont été analysés à l'aide d'un modèle linéaire à mesures répétées. Le critère de jugement relatif à la réponse en termes de LDL-c a été analysé à l'aide du test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté sur le facteur de stratification. Lorsque ce n'était pas précisé, les tests étaient bilatéraux avec un seuil de significativité bilatéral de 0,05.</p> <p>Concernant les co-critères de jugement secondaires, les valeurs p ont été utilisés selon la procédure Hochberg²⁹. La conservation d'un risque global à 0,05 a été effectué selon la figure ci-dessous.</p>

²⁷ « Short Form 36 » : questionnaire d'autoévaluation constitué de 36 questions réparties en 8 dimensions (l'activité physique, la vie et les relations avec les autres, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, les limitations dues à l'état psychique, les limitations dues à l'état physique et la santé psychique).

Ces huit dimensions permettent de mesurer deux scores de la qualité de vie des individus : le score composite physique (SCP) et le score composite mental (SCM).

Les scores vont de 0 à 100 pour chaque dimension, une augmentation du score signifie une amélioration de la qualité de vie. Une variation ≥ 5 points est considérée comme cliniquement pertinente pour les scores de la composite physique et les scores de la composite mentale.

²⁸ « Brief Pain Inventory-Short Form » : questionnaire d'autoévaluation constitué de 15 questions évaluant l'intensité, le soulagement de la douleur, l'incapacité fonctionnelle, les répercussions sociales et familiale ainsi que le niveau de détresse psychologique.

²⁹ Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*. 1988;75:800-802.

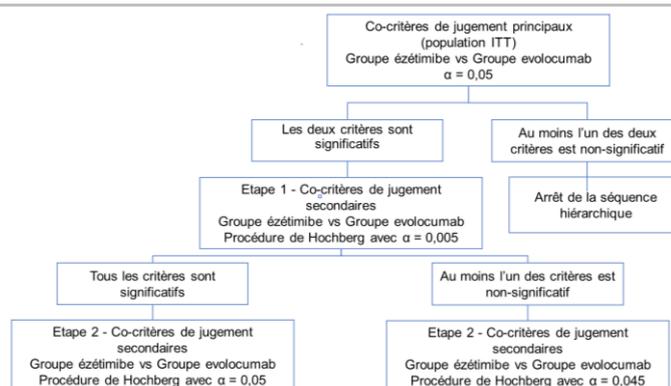


Figure 2 : Méthodologie de l'analyse des critères de jugement principaux pour la gestion du risque alpha

Gestion des données manquantes

Lorsque le modèle linéaire à mesures répétées était utilisé, les valeurs manquantes n'étaient pas imputées.

Population d'analyse

Partie A :

- Population retestée (« *Rechallenge Analysis Set* ») : tous les patients randomisés dans la partie A ayant reçu au moins 1 dose du traitement étudié, en fonction des résultats de la randomisation. La population retestée était utilisée pour évaluer l'incidence des troubles musculaires lors des analyses de tolérance.

Partie B :

- Population en intention de traiter (ITT ou « *Full Analysis Set* » (FAS)) : tous les patients randomisés dans la partie B et ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude. Dans la partie B de l'étude, la population ITT était utilisée pour les analyses principales d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance. Pour l'analyse d'efficacité, les patients étaient regroupés en fonction du traitement randomisé. Pour l'analyse de tolérance, les patients étaient également regroupés en fonction du traitement randomisé, à une exception près : si un patient recevait un traitement différent de celui qui lui avait été assigné suite à la randomisation, il intégrait le groupe du traitement qu'il avait reçu (ITTm).
- Population d'analyse complète (« *Completer Analysis Set* ») : patients de la population ITT ayant suivi le schéma de traitement prévu par le protocole et pour lesquels des valeurs concernant les co-critères de jugement principaux ont été rapportées.

Partie C :

- Population d'analyse à long terme (« *Long-Term Analysis Set* ») : tous les patients inclus dans la partie C et ayant reçu au moins 1 dose du traitement en ouvert.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 218 patients ont été randomisés dans la partie B de l'étude dont 199 patients issus de la partie A et 19 patients randomisés directement dans la partie B.

Parmi les 218 patients randomisés (2:1) dans la partie B de l'étude qui constituaient la population ITT, (145 patients étaient dans le groupe evolocumab et 73 patients étaient dans le groupe ézétimibe), 208 (95,4 %) patients ont terminé la partie B de l'étude. Les motifs ayant le plus fréquemment entraîné un arrêt de traitement étaient l'apparition d'un événement indésirable et la volonté du patient.

La proportion de patients ayant présenté une déviation majeure au protocole était de 9,0% dans le groupe evolocumab et de 16,4 % dans le groupe ézétimibe avec comme raison principale, la réception d'un traitement dont la date d'expiration a été dépassée ou était altéré.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population ITT – Partie B) dans l'étude GAUSS-3

	Groupe ézétimibe (N = 73)	Groupe evolocumab (N = 145)	Total (N = 218)
Age (années)			
Moyenne ± ET	58,5 ± 9,4	59,0 ± 11,1	58,8 ± 10,5
Médiane	59,0	61,0	59,5
Sexe, n (%)			
Homme	34 (46,6)	78 (53,8)	112 (51,4)
Femme	39 (53,4)	67 (46,2)	106 (48,6)
Événements indésirables musculaires, défini comme le pire effet possible, quelle que soit la statine – n (%)			
Myalgie	61 (83,6)	112 (77,2)	173 (79,4)
Myosite	7 (9,6)	24 (16,6)	31 (14,2)
Rhabdomyolyse	5 (6,8)	9 (6,2)	14 (6,4)
Intolérance aux statines (nombre de statines par patient) – n (%)			
1 statine	1 (1,4)	5 (3,4)	6 (2,8)
2 statines	12 (16,4)	21 (14,5)	33 (15,1)
3 statines	34 (46,6)	60 (41,4)	94 (43,1)
4 statines ou plus	26 (35,6)	59 (40,7)	85 (39,0)
Antécédents d'augmentation des CPK – n (%)			
Aucun	50 (68,5)	97 (66,9)	147 (67,4)
> 1 x LSN ³⁰ et < 10 x LSN	6 (8,2)	21 (14,5)	27 (12,4)
≥ 10 x LSN et < 40 x LSN	5 (6,8)	7 (4,8)	12 (5,5)
≥ 40 x LSN	1 (1,4)	6 (4,1)	7 (3,2)
Non connu	11 (15,1)	14 (9,7)	25 (11,5)
Catégorie de risque selon NCEP			
Haut risque	38 (52,1)	84 (57,9)	122 (56,0)
Haut risque modéré	8 (11,0)	21 (14,5)	29 (13,3)
Risque modéré	16 (21,9)	22 (15,2)	38 (17,4)
Bas risque	11 (15,1)	18 (12,4)	29 (13,3)
Antécédents cardiovasculaires			
Maladie coronarienne	21 (28,8)	48 (33,1)	69 (31,7)
Maladie cérébrovasculaire ou artérielle périphérique	17 (23,3)	27 (18,6)	44 (20,2)

Co-critères de jugement principaux : pourcentage de variation du taux de LDL-c par rapport à l'inclusion

La diminution de LDL-c selon la moyenne des valeurs des semaines 22 et 24 par rapport à l'inclusion était de -54,73 mg/dl dans le groupe evolocumab et de -17,58 mg/dl dans le groupe ézétimibe soit une variation de -54,50 % dans le groupe evolocumab et de -16,70 % dans le groupe ézétimibe correspondant à une différence statistiquement significative de -37,79 % (IC_{95%} = [-42,31 ; -33,28], p<0,0001).

La diminution de LDL-c à la 24^{ème} semaine par rapport à l'inclusion était de -52,98 mg/dl dans le groupe evolocumab et de -16,79 mg/dl dans le groupe ézétimibe soit une variation de -52,76 % dans le groupe evolocumab et de -16,69 % dans le groupe ézétimibe correspondant à une différence statistiquement significative de -36,07 % (IC_{95%} = [-41,07 ; -31,08], p<0,0001).

Les analyses de sensibilité effectuées sur la population d'analyse complète et/ou utilisant le test de Quade non paramétrique, étaient cohérents avec les résultats de l'analyse principale

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés (âge, sexe, taux de LDL-c à l'inclusion). Ces analyses ont été réalisées à titre exploratoire.

Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (séquence hiérarchique)

³⁰ Limite Supérieure de la Normale

Etape 1 de l'analyse hiérarchique

Les co-critères de jugement principaux étant significatifs, les critères de jugement secondaires de l'étape 1 ont été analysés selon un seuil de significativité α de 0,05.

Selon la moyenne aux 22^{ème} et 24^{ème} semaine, la différence entre le groupe evolocumab par rapport au groupe ézétimibe était (par rapport à l'inclusion) de :

- -75,80 mg/dL (IC95% [-84,70 ; -67,00]) en termes de taux de LDL-c ($p < 0,0001$) ;
- 28,50% (IC95% [19,10 ; 36,71]) de différence en termes de répondeurs (LDL-c < 0,70 g/l) ($p < 0,0001$) ;
- -26,61% (IC95% [-29,95 ; -23,27]) en termes de cholestérol total ($p < 0,0001$) ;
- -33,06% (IC95% [-37,12 ; -28,99]) en termes de non-HDL-c ($p < 0,0001$) ;
- -33,86% (IC95% [-38,15 ; -29,58]) en termes d'ApoB ($p < 0,0001$) ;
- -29,91% (IC95% [-34,06 ; -25,77]) en termes de ratio de cholestérol total/HDL-c ($p < 0,0001$) ;
- -34,13% (IC95% [-38,59 ; -29,67]) en termes de ratio ApoB/ApoA1 ($p < 0,0001$).

A la semaine 24, la différence entre le groupe evolocumab par rapport au groupe ézétimibe était (par rapport à l'inclusion) de :

- -71,70mg/dL (IC95% [-81,30 ; -62,20]) en termes de taux de LDL-c ($p < 0,0001$) ;
- 27,35% (IC95% [17,73 ; 36,05]) de différence en termes de répondeurs ($p < 0,0001$) ;
- -25,08% (IC95% [-28,67 ; -21,48]) en termes de cholestérol total ($p < 0,0001$) ;
- -31,10% (IC95% [-35,44 ; -26,76]) en termes de non-HDL-c ($p < 0,0001$) ;
- -31,75% (IC95% [-36,35 ; -27,16]) en termes d'ApoB ($p < 0,0001$) ;
- -27,20% (IC95% [-31,58 ; -22,82]) en termes de ratio de cholestérol total/HDL-c ($p < 0,0001$) ;
- -31,98% (IC95% [-36,64 ; -27,32]) en termes de ratio ApoB/ApoA1 ($p < 0,0001$).

Etape 2 de l'analyse hiérarchique

La 1^{ère} étape de la séquence hiérarchique étant statistiquement significative, la 2^{ème} étape a été effectuée en prenant en compte un seuil de significativité α de 0,05.

Les résultats des critères de jugement secondaires de l'étape 2 étaient statistiquement significatifs sur les critères relatifs à la Lp(a) ($\Delta = -21,08$; IC_{95%} = [-27,65 ; -14,51] ; p ajusté < 0,0001) et au HDL-c ($\Delta = 6,18$; IC_{95%} = [2,15 ; 10,22] ; p ajusté = 0,0083) pour la moyenne aux 22^{ème} et 24^{ème} semaines. Les pourcentages de variation du taux de triglycérides et de VLDL n'ont pas été statistiquement significatifs. Ces résultats sont confirmés à la semaine 24.

08.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude GAUSS-3 dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires d'auto-évaluation SF-36 et BPI-SF. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

08.4 Tolérance

8.4.1 Nouvelles données issues des études cliniques

Les nouvelles données de tolérance de REPATHA (evolocumab) chez les patients ayant une contre-indication ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe reposent sur 3 études cliniques :

- Les études GAUSS et GAUSS-3 dont la tolérance était l'objectif secondaire.
- Une analyse de sous-groupe de l'étude d'extension en ouvert OSLER³¹ dont la tolérance était l'objectif principal.

³¹ 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

8.4.1.1 Etude GAUSS

L'étude GAUSS-3 a évalué la tolérance du groupe evolocumab 420 mg (n = 32), du groupe evolocumab/ézétimibe (n = 30) et du groupe placebo/ézétimibe (n = 32) pendant 12 semaines.

La proportion de patients ayant présenté un EI était de 56,3% dans le groupe evolocumab, de 66,7% dans le groupe evolocumab/ézétimibe et de 59,4% dans le groupe placebo/ézétimibe. Aucun décès n'a eu lieu au cours de l'étude.

Dans le groupe evolocumab, les EI les plus fréquents étaient les douleurs oropharyngées rapportées chez 3 patients (9,4%), les douleurs dorsales, la dyspnée, la grippe et les douleurs aux extrémités rapportées chacun chez 2 patients (6,3%).

Dans le groupe evolocumab/ézétimibe, les EI les plus fréquents étaient la douleur aux extrémités, la constipation, la rhinopharyngite et l'infection du système respiratoire supérieur rapportées chacun chez 3 patients (10,0%).

Dans le groupe placebo/ézétimibe, les EI les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (15,6%), la grippe, la fatigue et la congestion des sinus.

La proportion de patients ayant rapporté un EI d'intérêt particulier de type musculaire était de 6,3% dans le groupe evolocumab 420 mg, 20,0% dans le groupe evolocumab/ézétimibe et de 12,5% dans le groupe placebo/ézétimibe. L'augmentation de CPK était de 5,5 fois la LSN.

8.4.1.2 Etude GAUSS-3

L'étude GAUSS a évalué la tolérance du groupe evolocumab 420 mg (n = 145) et du groupe ézétimibe (n = 73) pendant la partie B de l'étude d'une durée de 24 semaines.

La proportion de patients ayant rapporté un EI était de 76,6% dans le groupe evolocumab et de 80,8% dans le groupe ézétimibe.

Les EI les plus fréquents étaient les myalgies (13,8% dans le groupe evolocumab et 21,9% dans le groupe ézétimibe), les rhinopharyngites (9,7% dans le groupe evolocumab et 2,7% dans le groupe ézétimibe) et les céphalées (6,9% dans le groupe evolocumab et 9,6% dans le groupe ézétimibe)

La proportion de patients ayant rapporté un EI grave était plus faible dans le groupe evolocumab par rapport au groupe ézétimibe (9 patients (6,2%) et 10 patients (13,7%), respectivement).

Aucun décès n'a eu lieu au cours de cette période.

La proportion de patients ayant rapporté un EI conduisant à l'arrêt du traitement était de 14,5% (n = 21) dans le groupe evolocumab et de 20,5% (n = 15) dans le groupe ézétimibe. Les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement les myalgies (5,5% du groupe evolocumab et 9,6% du groupe ézétimibe), les spasmes musculaires 2,1% du groupe evolocumab et 1,4% du groupe ézétimibe et la fatigue (2,8 % du groupe evolocumab et 2,7% du groupe ézétimibe)

Concernant les EI d'intérêt particulier, 20,7 % des patients du groupe evolocumab ont rapporté des EI d'atteintes musculaires contre 28,8% dans le groupe ézétimibe.

Un décès (0,5%) a été rapporté au cours de la partie C de l'étude à la suite d'un infarctus du myocarde.

8.4.1.3 Analyses en sous-groupe de l'étude d'extension en ouvert OSLER (OSLER 1 et OSLER 2)

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 à long terme à partir des données colligées chez les patients inclus dans une des 12 études de phase II ou III.

Une analyse en sous-groupe a été effectuée sur les patients intolérants aux statines issus des études GAUSS et GAUSS-2.

Ce sous-groupe a inclus 382 patients dont 128 patients issus de l'étude GAUSS et 254 patients issus de l'étude GAUSS-2. Parmi les 382 patients issus des études GAUSS et GAUSS-2, 251

patients ont été inclus dans le groupe evolocumab en association à une thérapie hypolipémiante et 131 patients ont été inclus dans le groupe thérapie hypolipémiante seule.

Lors de la phase en double aveugle, la proportion de patients ayant présenté un EI était similaire entre le groupe evolocumab en association à une thérapie hypolipémiante (78,1%) par rapport au groupe thérapie hypolipémiante seule (77,9%). Les EI les plus fréquents ont été la rhinopharyngite, la myalgie, la douleur dorsale, l'arthralgie.

Les événements indésirables musculaires ont été rapportés chez 16,0 % (n = 21) des patients traités par une thérapie hypolipémiante seule et 14,3 % (n = 36) des patients traités par evolocumab en association à une thérapie hypolipémiante.

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de REPATHA (evolocumab) version 7.1 du 29 juillet 2021 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte/allaitante - Utilisation à long terme incluant des taux de LDL-c < 40 mg/dL (< 1,03 mmol/L)

Les études en cours incluses dans le PGR sont les suivantes :

- 20130295 : Étude multicentrique d'extension en ouvert portant sur l'évaluation de la sécurité d'emploi et de l'efficacité à long terme du traitement par evolocumab chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire cliniquement avérée (OLE-FOURIER) dont le rapport final est attendu pour le 3^{ème} trimestre 2022.
- 20160250 : Étude d'extension, multicentrique, en ouvert, à bras unique portant sur l'évaluation de la sécurité d'emploi à long terme du traitement par evolocumab chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire cliniquement avérée, dans un certain nombre de pays européens dont le rapport final est attendu pour le 3^{ème} trimestre 2023.

8.4.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les nouvelles données de tolérance issues du PBRER³² n°12 couvrant la période du 18 juillet 2020 au 17 juillet 2021. Durant cette période :

- Un total de 32 509 patients (77 422,68 patient-années) au niveau mondial a été exposé à REPATHA (evolocumab) dans les essais cliniques sponsorisés par AMGEN et 1 159 704 patients (871 002 patient-années) ont été exposés au produit après sa commercialisation.
- Un nouveau signal de tolérance a été identifié : les céphalées.

8.4.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés aux doses recommandées sont une rhinopharyngite (7,4 %), une infection des voies respiratoires supérieures (4,6 %), des dorsalgies (4,4 %), des arthralgies (3,9 %), la grippe (3,2 %), et des réactions au site d'injection (2,2 %). 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.

Liste des effets indésirables

³² Periodic Benefit Risk Evaluation Report

Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés et via les déclarations spontanées sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Grippe	Fréquent
	Rhinopharyngite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent
	Éruption cutanée	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke	Rare
Affections musculosquelettiques et systémiques	Dorsalgie	Fréquent
	Arthralgie	Fréquent
	Myalgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection	Fréquent
	Syndrome de type grippal	Peu fréquent

Description de certains effets indésirables

Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient une ecchymose, un érythème, une hémorragie, une douleur au site d'injection et un gonflement.

Population pédiatrique

Les données concernant l'administration d'evolocumab chez l'enfant sont limitées. Quatorze patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, ont été inclus dans les études cliniques. Aucune différence en matière de sécurité n'a été constatée entre les patients adolescents et les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. La sécurité et l'efficacité de l'evolocumab n'ont pas été établies pour la population pédiatrique présentant une hypercholestérolémie primaire et une dyslipidémie mixte.

Sujets âgés

Parmi les 18 546 patients traités par evolocumab au cours des essais cliniques en double aveugle, 7 656 (41,3 %) avaient ≥ 65 ans, et 1 500 (8,1 %) 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, 0,3 % des patients (48 patients sur 17 992) qui ont reçu au moins une dose d'evolocumab ont développé des anticorps de liaison. 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 l'evolocumab. »

08.5 Données d'utilisation

► **Méthodologie**

L'étude HEYMANS est une étude observationnelle européenne ayant pour objectif principal de décrire les caractéristiques cliniques des patients à l'initiation du traitement par evolocumab. Cette étude a été conduite dans 12 pays européens. Cependant la France n'a pas été incluse dans l'étude car lors de la période de recrutement de l'étude, l'evolocumab était pris en charge uniquement dans

l'hypercholestérolémie familiale homozygote (depuis le 13 février 2018³³). En effet, l'extension du périmètre de remboursement aux patients en prévention secondaire et aux patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote éligibles à une prise en charge par LDL-aphérese (30 juillet 2020³⁴).

Les patients ont été suivis 6 mois avant l'administration de la 1^{ère} dose d'evolocumab (période de référence), puis sur une durée de 30 mois à compter de l'administration de la 1^{ère} dose (période de suivi).

Les données ont été analysées de manière descriptive, il n'y a donc pas eu de gestion de l'inflation du risque alpha.

Le critère principal correspondait aux descriptions des caractéristiques cliniques des patients à l'initiation du traitement. Les critères secondaires incluaient les mesures biologiques pertinentes, les caractéristiques de l'utilisation de l'evolocumab et des traitements hypolipémiants, la persistance et l'adhésion au traitement ainsi que l'incidence des visites chez le médecin et la fréquence des hospitalisations.

Une analyse ad-hoc a été conduite chez les patients intolérants aux statines. Cette intolérance aux statines était déclarative et propre au médecin.

► Résultats

Les résultats présentés ci-dessous sont issus uniquement de l'analyse intermédiaire ad-hoc portant sur la population de patients présentant une intolérance aux statines, population d'intérêt de cette réévaluation.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 1952 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 1176 patients présentaient une intolérance aux statines dont :

- 991 patients en prévention secondaire,
- 131 patients en prévention primaire avec une hypercholestérolémie familiale dont 116 patients HeFH, 2 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote et 13 patients avec une hypercholestérolémie familiale inconnue
- 54 patients en prévention primaire sans hypercholestérolémie familiale.

A l'inclusion, parmi les 1176 patients intolérants à au moins une statine, 1040 patients (88,4 %) présentaient une intolérance musculaire aux statines et 417 patients (35,4 %) présentaient une intolérance non musculaire aux statines.

Variation des taux de LDL-c (mmol/L)

Chez les patients en prévention secondaire, à l'inclusion, la concentration de LDL-c médiane était de 3,970 mmol/L, elle était de 1,733 mmol/L aux mois 1-3, soit une différence de -2,133 mmol/L en valeur absolue et de -56,86 % en pourcentage. Cette diminution par rapport à la concentration initiale s'est maintenue au cours du temps et elle a également été observée en prévention primaire. Au mois 22-24, la réduction du taux de LDL-c par rapport à l'inclusion pour les patients en prévention secondaire a été de -56,77 % et pour les patients avec une hypercholestérolémie familiale, elle a été de -47,89 % en médiane.

Utilisation de l'evolocumab

Sur les 469 patients (prévention secondaire et primaire) encore suivis au 24^{ème} mois, 30 patients, soit 6,4 % des patients ont arrêté le traitement.

³³ Journal Officiel de la République Française du 13 février 2018. Arrêté du 8 février 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux relatif à REPATHA.
<https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=QLnFtA41loQ2TeirFUFDDpSuLPD8fbUscXQ6jPafkIM=>

³⁴ Journal Officiel de la République Française du 30 juillet 2020. Arrêté du 27 juillet 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux relatif à REPATHA.
<https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=IhV8YBj8ff6F2lCX931-zZFmY4Zq5CRVzDZQhVGI3ao=>

Traitements concomitants

A l'initiation du traitement, parmi les 1176 patients intolérants à au moins une statine :

- 285 patients (24,2%) recevaient au moins une statine, dont seulement 164 patients (13,9 %) recevaient le traitement par statine avec de l'ézétimibe.
- 250 patients (21,3 %) recevaient de l'ézétimibe sans statine.
- 641 patients (54,5 %) ne recevaient pas de statine ni d'ézétimibe.
- 15 (1,3 %) patients recevaient un séquestrant biliaire.

Nombre de patients ayant atteint un taux de LDL-c <0,55 g/l (<1,3 mmol/L)

A la date d'extraction des données pour l'analyse intermédiaire, parmi les 991 patients intolérants à au moins une statine et en prévention secondaire, la proportion de patients ayant atteint un taux de LDL-c <0,55 g/l a été de 54,9%.

Résumé des événements indésirables (EI)

Parmi les 1176 patients intolérants à au moins une statine, 84 patients (7,1 %) a présenté un EI non mortel suspectés d'être lié à un traitement dont 3 EI (0,3%) étaient graves et 40 EI (3,4%) ont entraîné l'arrêt de l'evolocumab.

Un total de 8 patients (0,7%) a présenté un EI ayant entraîné le décès. Il s'agissait d'un événement cardiaque aiguë, un infarctus du myocarde aiguë, une arythmie, une insuffisance cardiaque aiguë, une bronchite, un accident de la route, une tumeur pulmonaire maligne et un lymphome non Hodgkinien.

Les EI non mortels les plus fréquents suspectés d'être liés à un traitement (apparus chez plus de 5 patients) étaient les myalgies (n = 23) la rhinite (n = 8), les céphalées (n = 7), l'arthralgie (n = 8), la nausée (n= 5) et la fatigue (n = 5).

08.6 Résumé & discussion

Pour rappel dans son avis du 5 septembre 2018, la Commission de la Transparence a considéré que, le Service Médical Rendu de REPATHA (evolocumab) était important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les :

- 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 symptomatique³⁵ (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 hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.

Dans ce même avis, la Commission a également considéré que le service médical rendu était 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 (evolocumab) en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Compte tenu de l'impasse thérapeutique dans laquelle se trouvent les patients intolérants ou avec contre-indication aux statines et/ou ézétimibe, la Commission de la Transparence a souhaité réévaluer l'evolocumab dans cette sous-population.

L'efficacité et la tolérance de REPATHA (evolocumab) chez les patients ayant une contre-indication et ou une intolérance aux statines/ézétimibe dans les hypercholestérolémies primaires familiales et non familiales ainsi qu'en prévention secondaire reposent sur 3 études cliniques (GAUSS-2 déjà

³⁵ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

analysé par la CT et l'étude GAUSS et GAUSS-3) ainsi qu'une étude observationnelle (étude HEYMANS)

Une analyse de sous-groupe d'une étude d'extension en ouvert a également permis d'évaluer la tolérance de l'evolocumab à long terme.

► **Efficacité (dont qualité de vie)**

Dans ces études l'efficacité de REPATHA (evolocumab) a été évaluée uniquement sur la réduction d'un critère biologique, le taux de LDL-c.

L'étude de phase III GAUSS-2, comparative, randomisée, a été réalisée chez 307 patients avec hypercholestérolémie intolérants à au moins deux statines et n'atteignant pas les objectifs de LDL-c, selon les critères ATP III du NCEP. Elle a démontré une réduction du taux de LDL-c par rapport à l'inclusion à la semaine 12 de - 56,25 % dans le groupe evolocumab Q2S et de -18,48 % dans le groupe ézétimibe avec une différence significative de 38,06 % entre les deux groupes.

L'étude de phase II GAUSS, randomisée, en double aveugle, contrôlée, a été réalisée chez 160 patients avec une hypercholestérolémie, intolérants aux statines et n'atteignant pas les objectifs de LDL-c, selon les critères du ATP III du NCEP.

Elle a démontré une réduction du taux de LDL-c par rapport à l'inclusion à la semaine 12 de -52,03 % dans le groupe evolocumab, de -16,06 % dans le groupe ézétimibe et de - 63,33 % dans le groupe evolocumab/ézétimibe avec une différence significative de 35,94 % entre les groupes evolocumab et ézétimibe.

La phase B de l'étude de phase III GAUSS-3, randomisée, en double aveugle, comparative a été réalisée chez 218 patients avec une hypercholestérolémie, intolérants aux statines et n'atteignant pas les objectifs de LDL-c, selon les critères du ATP III du NCEP.

Elle a démontré une réduction du taux de LDL-c par rapport à l'inclusion à la semaine 24 de -52,76 % dans le groupe evolocumab, de -16,69 % dans le groupe ézétimibe avec une différence significative de 36,07 % entre les deux groupes.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude GAUSS-3 dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires d'auto-évaluation SF-36 et BPI-SF, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

► **Données en vie réelle**

L'étude HEYMANS est une étude observationnelle européenne ayant pour objectif principal de décrire les caractéristiques cliniques des patients à l'initiation du traitement par evolocumab. Les données ont été issues d'une analyse de sous-groupe ad-hoc chez 1176 patients présentant une intolérance aux statines.

A titre descriptif, à l'inclusion, 1040 patients (88,4 %) présentaient une intolérance musculaire aux statines et 417 patients (35,4 %) présentaient une intolérance non musculaire aux statines. Concernant les traitements concomitants, à l'inclusion, 641 patients (54,5 %) ne recevait pas de statine ni d'ézétimibe. Cette étude suggère également l'efficacité de l'evolocumab sur la concentration de LDL-c dans des conditions réelles d'utilisation avec une réduction d'environ 50 % du taux de LDL-c à 2 ans.

► **Tolérance**

Les données de tolérance de l'evolocumab observées chez les patients intolérants aux statines sont conformes aux données de tolérances précédemment observées.

Le pourcentage d'effet indésirable était comparable entre les groupes evolocumab et ézétimibe dans les différentes études.

Les EI les plus fréquents étaient les myalgies, les rhinopharyngites, la fatigue, l'arthralgie et les céphalées.

Dans toutes les études, les EI musculaires rapportés ont été plus fréquent chez les patients traités par ézétimibe que les patients traités par evolocumab. (28,8 % et 20,7 % dans l'étude GAUSS-3 respectivement).

Discussion

Au total, la supériorité de l'evolocumab a été démontrée par rapport à l'ézétimibe sur la réduction du taux de LDL-c chez les patients ayant une intolérance aux statines.

Il est toutefois à noter que, concernant les patients intolérants ou avec contre-indication aux statines et/ou à l'ézétimibe en prévention primaire et prévention secondaire les données disponibles sont limitées par les points suivants :

- l'efficacité de l'evolocumab a été évaluée uniquement sur des données biologiques et non sur des données de morbi-mortalité dans cette sous-population.
- L'étude GAUSS et l'étude observationnelles HEYMANS n'ont pas été conduites en France posant une limite de transposabilité aux patients français.
- Les critères de l'intolérance aux statines varient en fonction des études, et ne correspondent pas aux nouvelles recommandations.
- Les patients inclus dans ces études cliniques incluaient également des patients ayant une hypercholestérolémie primaire non familiale et des dyslipidémies mixtes. Les données par sous-groupe de patients ne sont pas disponibles.
- Bien que l'étude GAUSS ait inclus un groupe evolocumab/ ézétimibe, les analyses comparant ce groupe et le groupe ézétimibe seul ont été effectuées uniquement à titre exploratoire, ne permettant pas de conclusion.
- L'absence de données spécifiques sur les patients intolérants à l'ézétimibe.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de REPATHA (evolocumab) sur la qualité de vie et l'impact sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré dans cette sous-population.

En conséquence, REPATHA (evolocumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire en termes de morbi-mortalité au besoin médical en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- les patients adultes 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)

en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

08.7 Programme d'études

8.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

8.7.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1 : Effect of Evolocumab in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardial Infarction or Stroke		
VESALIUS-CV (NCT03872401)	Étude de phase III, multicentrique en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, évaluant l'impact de l'evolocumab sur les événements cardiovasculaires majeurs chez les patients à haut risque cardiovasculaire sans antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.	30 Mai 2025*

Indication 2 : Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk Open-label Extension (FOURIER OLE)		
FOURIER-OLE (NCT02867813)	Étude d'extension multicentrique, en ouvert, monobras, évaluant la sécurité à long terme du traitement par evolocumab chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement établie.	23 Décembre 2021*
FOURIER-OLE in selected European Countries (NCT03080935)	Étude d'extension multicentrique, en ouvert, monobras, évaluant la sécurité à long terme du traitement par evolocumab chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement établie dans certains pays Européens.	11 Décembre 2022*
Indication 3 : High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study		
HUYGENS (NCT03570697)	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'effet de l'evolocumab sur les plaques d'athérosclérose coronaires telles que mesurées par OCT, chez des sujets présentant un SCA NSTEMI et traités par statine à doses maximales tolérées.	18 Décembre 2020*

AVC : accident vasculaire cérébral

OCT : tomographie en cohérence optique

SCA : syndrome coronarien aigu

NSTEMI : sans élévation du segment ST

* date finale de collecte des données pour la mesure des résultats sur le critère de jugement principal

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'hypercholestérolémie varie en fonction du risque cardiovasculaire global du patient, de la concentration en LDL-c et de l'objectif visé. Elle a pour objectif de réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires.

Hypercholestérolémie primaire familiale hétérozygote

Les statines de forte intensité jusqu'à la plus forte dose tolérée pour atteindre les objectifs fixés pour chaque niveau de risque cardiovasculaire sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs, être associées à l'ézétimibe.

Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale à très haut risque cardiovasculaire (c'est-à-dire présentant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou un autre facteur de risque majeur), en cas de non-atteinte du LDL-c cible malgré une statine à dose maximale tolérée et l'ézétimibe, un traitement par un inhibiteur de PCSK9 est recommandé.

En cas d'intolérance aux statines, l'ézétimibe doit être envisagé, un inhibiteur de PCSK9 ajouté à l'ézétimibe peut également être envisagé.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire)

L'objectif thérapeutique chez ces patients selon les nouvelles recommandations de l'ESC/EAS 2019, est d'atteindre et de maintenir un taux de LDL-c < 55 mg/dl ou d'obtenir une réduction d'au moins 50% de la valeur initiale.

Les statines de forte intensité jusqu'à la plus forte dose tolérée pour atteindre les objectifs fixés pour chaque niveau de risque cardiovasculaire sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou en dernier lieu l'association à la cholestyramine peut être envisagée. Chez les patients à très haut risque, n'atteignant pas leur objectif avec une dose maximale tolérée d'une statine et d'ézétimibe, une association avec un inhibiteur de PCSK9 est recommandée.

En cas d'intolérance aux statines, l'ézétimibe doit être envisagé, un inhibiteur de PCSK9 ajouté à l'ézétimibe peut également être envisagé.

En cas de contre-indication ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe

Chez les patients qui ne peuvent tolérer aucune statine ou chez qui les statines sont contre-indiquées, les recommandations européennes de l'ESC/EAS 2019 mentionnent qu'un traitement par ézétimibe doit être considéré. **Erreur ! Signet non défini.**

Si l'ajout de l'ézétimibe à une statine à une dose maximale tolérée, ne permet pas d'atteindre l'objectif de LDL-C, l'addition d'un anti-PCSK9 est recommandée uniquement chez les patients à très haut risque cardio-vasculaire, principalement les patients en prévention secondaire, ainsi que les patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque c'est à dire avec une maladie cardiovasculaire (en prévention secondaire) ou au moins un autre facteur de risque majeur (en prévention primaire).

Les recommandations de l'ESC / EAS 2019 ont proposé un algorithme de prise en charge des troubles musculaires afin de permettre à ces patients d'atteindre leur objectif de LDLc.

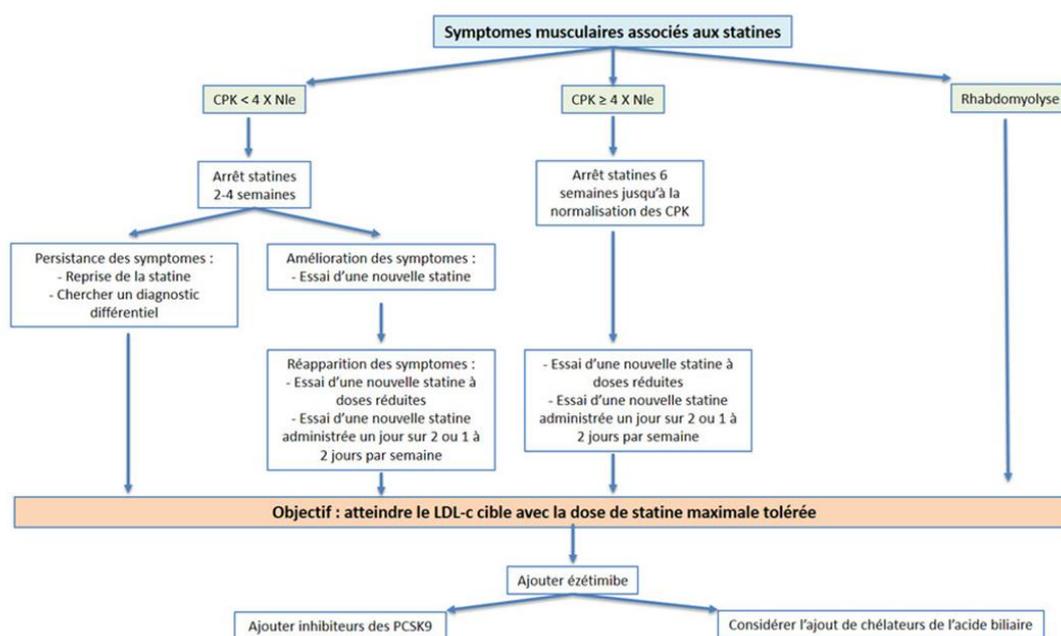


Figure 3. Algorithme de prise en charge des SMAS

Place de REPATHA (evolocumab) dans la stratégie thérapeutique :

Pour rappel, REPATHA (evolocumab) est un traitement de 3^{ème} intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée + ézétimibe).

En cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, REPATHA (evolocumab) doit être utilisé chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- les patients adultes 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)

en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

Le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est donc défini de la façon suivante :

- statine à dose maximale tolérée, seule en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ;
- ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.

Pour rappel, les statines peuvent être contre-indiquées dans certaines situations (cf RCP).

En dehors de contre-indications génériques (hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés) et de contre-indications par nature temporaires liées à l'administration concomitante avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4, les mentions principales concernent les patients avec :

- Affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale : contre-indication éventuellement temporaire ;
- Myopathie, sans critères précis de définition dans le RCP ;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) pour la rosuvastatine.

Par ailleurs, les principaux effets indésirables rapportés avec les statines sont musculaires (SMAS, myalgies, myopathies et rhabdomyolyse), hépatiques (augmentation des transaminases) et métaboliques (augmentation du risque de diabète de type 2).

Aussi l'ézétimibe en association avec une statine est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques (cf. RCP).

Afin d'identifier les contre-indications permanentes et/ou les intolérances avérées aux statines, la Commission précise que toutes myopathies doivent être confirmées par un médecin spécialiste.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 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 en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- les patients adultes 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)

en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques (se référer au paragraphe 05 Comparateurs cliniquement pertinents).

▮ Pour rappel, REPATHA (evolocumab) doit être utilisé en 3^{ème} intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée + ézétimibe).

En cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, REPATHA (evolocumab) doit être utilisé chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- les patients adultes 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)

en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

Le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est donc défini de la façon suivante :

- statine à dose maximale tolérée, seule en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ;
- ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par des taux de LDL-c non contrôlés en prévention secondaire, ou par les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, et de leurs conséquences à long terme sur le risque élevé de maladies cardiovasculaires et/ou de décès ;
- la faible prévalence de patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe ;
- du besoin médical :
 - o non couvert identifié chez les patients non contrôlés ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et à l'ézétimibe ;
 - o et partiellement couvert identifié chez les patients non contrôlés ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines ou à l'ézétimibe ;
- l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié en raison de l'impact démontré uniquement sur des critères biologiques (réduction du taux de LDL-c) mais de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie dans cette sous-population ;
- l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,

REPATHA (evolocumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REPATHA (evolocumab) est important en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- les patients adultes 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)

en association à un traitement hypolipémiant optimisé³⁶ ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe

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 en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse

³⁶Le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est donc défini de la façon suivante :

- statine à dose maximale tolérée, seule en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ;
- ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines

- les patients adultes 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)

en association à un traitement hypolipémiant optimisé³⁶ ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'efficacité de REPATHA (evolocumab), en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c) chez des patients adultes intolérants ou contre-indiqués aux statines (études GAUSS, GAUSS 2 et GAUSS 3) et/ou à l'ézétimibe,
- Mais au regard de l'absence de données permettant de démontrer un bénéfice sur la morbi-mortalité chez les patients avec une intolérance ou une contre-indication aux statines et/ou à l'ézétimibe

la Commission considère que REPATHA (evolocumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge, en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- les patients adultes 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)

en association à un traitement hypolipémiant optimisé³⁶ ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

010.3 Population cible

La population cible de REPATHA (evolocumab) dans le cadre de cette réévaluation, se limite aux patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, chez :

- les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- les adultes 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)

en association à un traitement hypolipémiant optimisé³⁶ ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

Il n'existe pas de données disponibles sur le nombre de patients dans cette sous-population, à défaut, il est possible d'en approcher l'estimation de la façon suivante :

D'après les précédents avis de REPATHA (evolocumab), la population cible de REPATHA (evolocumab) pour :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, et ayant un 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.
- les patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote non contrôlée et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse est estimée à 200 patients.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de patients pour lesquels les statines sont contre-indiquées ou intolérées peut être approché par l'estimation faite dans l'avis de la Commission de la Transparence d'EZETROL(ézétimibe) du 27 mai 2009³⁷. Selon cet avis, le pourcentage de patients pour lesquels les statines sont inappropriées ou mal tolérée est de 1,1% des cas.

Chez les patients ayant une contre-indication ou une intolérance aux statines, l'ézétimibe doit être considéré selon les recommandations européennes. Cependant un certain nombre de patients ont également une intolérance ou une contre-indication à l'ézétimibe ou reste incontrôlé. Il n'existe pas de données épidémiologiques fiables concernant ces patients, ce qui ne permet pas de statuer sur leur nombre.

Ainsi, malgré les limites de cette approche, la population cible peut être estimée à 2 884 patients.

Au total, la population cible de REPATHA (evolocumab) dans cette indication est difficilement évaluable mais peut être approchée à environ 2 880 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► 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 (evolocumab).

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

- les patients qui ne sont pas à très haut risque cardiovasculaire,
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé lorsqu'il est possible

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

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative : Date d'examen : 24/11/2021 Date d'adoption : 08/12/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : ANHET.F (Association Nationale des Hypercholestérolémies Familiales)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>REPATHA® 140 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Boite de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 300 285 8 2) Boite de 2 stylos préremplis (CIP : 34009 300 285 9 9) Boite de 3 stylos préremplis (CIP : 34009 300 286 0 5) Boite de 6 (3x2) stylos préremplis (CIP : 34009 300 286 1 2)
Demandeur	AMGEN
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17 juillet 2015 Extension d'indication dans la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie : 8 mai 2018 Renouvellement de l'AMM : 14/04/2020 REPATHA fait l'objet d'un PGR européen.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou de médecine interne. Renouvellement non restreint Médicament d'exception
Code ATC	C10AX13

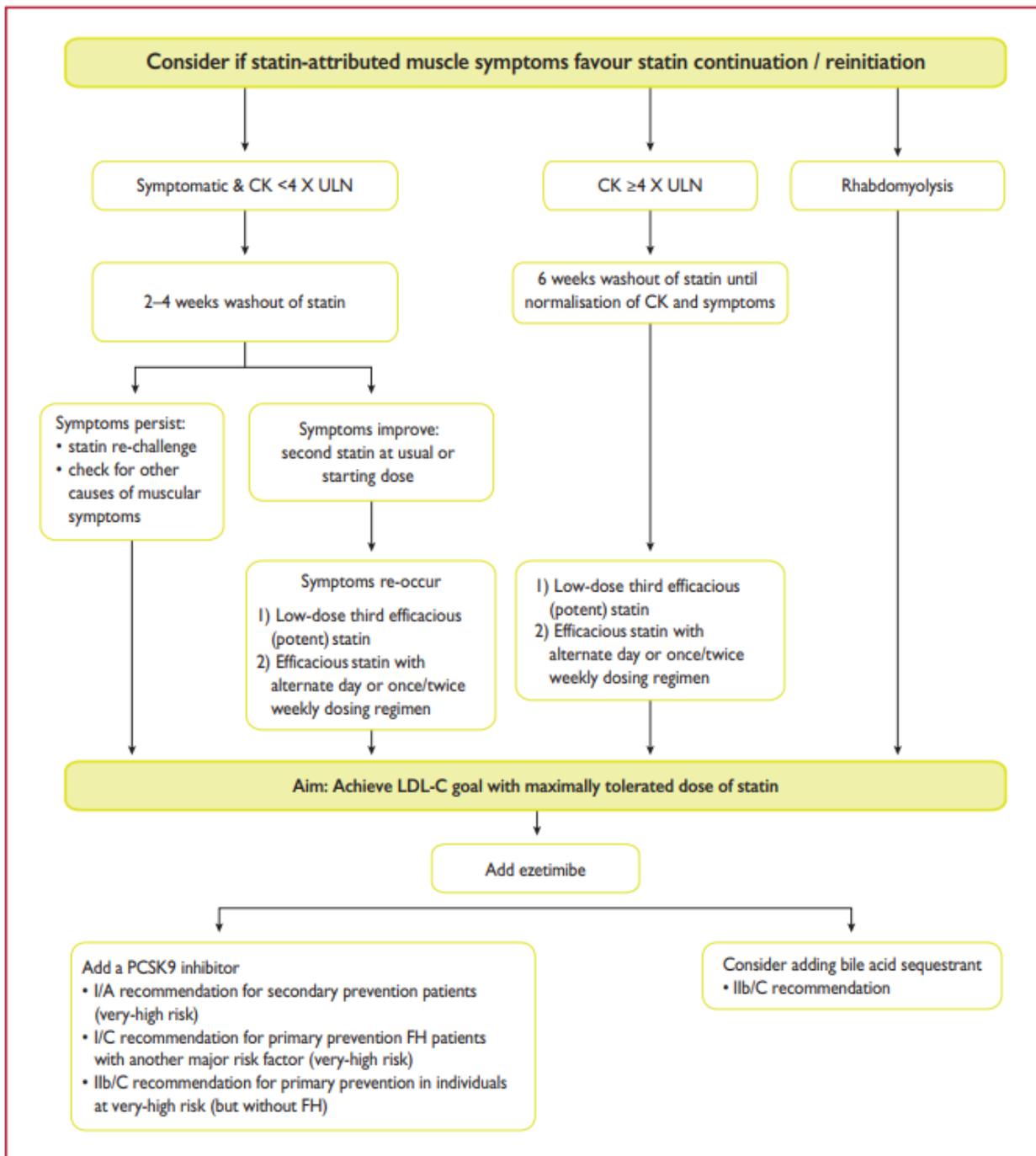


Figure 4 : Algorithme de traitement des symptômes musculaires des patients traités par statines (Recommandations ESC/EAS 2019)