

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 décembre 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 18 novembre 2015
a fait l'objet d'une audition le 16 décembre 2015*

REPATHA 140 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue de 1 ml en verre (CIP : 34009 300 285 7 5)

B/1 stylo de 1 ml (sureclick) (CIP : 34009 300 285 8 2)

B/2 stylos de 1 ml (sureclick) (CIP : 34009 300 285 9 9)

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

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

Laboratoire AMGEN SAS

DCI	evolocumab
Code ATC (2015)	C10AX13 (Autres hypolipémiants)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte REPATHA est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale¹ 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>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.</p> <p>L'effet de REPATHA sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »</p>

¹ Au sens de héréditaire

SMR	<p>Dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou les dyslipidémies mixtes, le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.</p> <p>Dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes, le service médical rendu est important.</p>
ASMR	L'ajout de REPATHA à un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphérèses, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles, REPATHA 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 aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).
Recommandations	La Commission réévaluera ce médicament notamment sur la base des résultats de l'étude de morbi-mortalité (Fourier).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale: 17 juillet 2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale annuelle réservée aux spécialités en cardiologie, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou de médecine interne. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C10 Hypolipémiants C10A Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AX Autres hypolipémiants C10AX13 Evolocumab

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités des spécialités REPATHA (evolocumab).

L'evolocumab est une immunoglobuline monoclonale humaine de type IgG2 qui se lie à la Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine type 9 (PCSK9) humaine. En se liant au PCSK9 en circulation, l'evolocumab empêche la liaison de PCSK9 aux récepteurs LDL (LDLR) présents à la surface de la cellule hépatique, évitant ainsi leur dégradation. L'augmentation des LDLR hépatiques se traduit par une réduction associée du LDL-c sérique.

Ces spécialités possèdent plusieurs indications dans les hypercholestérolémies primaires, les dyslipidémies mixtes et les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes et homozygote, utilisées seules, ou en association. Elles se présentent sous forme de solution injectable en seringue pré-remplie.

Dans l'attente de données d'efficacité en termes de morbi-mortalité, **la demande d'inscription du laboratoire se limite aux populations suivantes :**

« Les patients à haut / très haut risque CV pour lesquels il n'existe pas à ce jour d'alternative thérapeutique pour prévenir ces événements car ayant une hypercholestérolémie non contrôlée avec un LDL-c > 130 mg/dl sous statine à dose maximale tolérée qui sont :

- les patients en prévention secondaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA) ou AVC,
- les patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et à haut risque CV, et
- les patients avec une hypercholestérolémie familiale homozygote. »

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

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

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

L'effet de REPATHA sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »

04 POSOLOGIE

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

Posologie

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

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

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

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

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

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

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

Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie et les dyslipidémies peuvent entraîner des complications cérébro ou cardiovasculaires et conduire au décès des patients.

Chez la majorité des patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (la diminution de la consommation de graisses, l'exercice physique et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme) n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation des 5 statines (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) et qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes.

Chez les patients non contrôlés malgré une prise régulière à une posologie appropriée de statines, des associations d'hypocholestérolémiants peuvent être proposées : statine + ézétimibe ou statine + colestyramine.

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

Hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie de transmission autosomique dominante caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-cholestérol (LDL-c) circulant.

La forme homozygote (HFHo), très rare (prévalence de 1/1 million) et sévère, est caractérisée par la présence, dès l'enfance, de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes cutanés et/ou tendineux), de taux de LDL-cholestérol >3,30 g/L et d'artériopathie.

Le risque de survenue de maladie cardiovasculaire et d'événement coronaire prématuré est élevé la plupart des patients avec HFHo auront un accident coronaire avant l'âge de 30 ans. Leur risque de mort subite avant 40 ans est multiplié par 50 par comparaison à la population générale.

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

La prévalence de la forme hétérozygote (HFHe) est estimée à 1/500. Cette forme est souvent silencieuse mais identifiée, quel que soit l'âge, par un bilan lipidique complet et des « scores diagnostiques » basés sur l'histoire familiale (3 générations ou plus) ou personnelle de coronaropathie, de dépôts extravasculaires et d'hypercholestérolémie élevée, isolée et peu sensible au régime. Les patients avec HFHe ont à long terme un risque élevé de maladies

² Benlian Pascale. Orphanet juillet 2008. www.orpha.net

³ ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011; 32: 1769–1818.

⁴ Farnier M et al. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse médicale 2013;42: 930-950.

⁵ Nordestgaard BG et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 15 Août 2013.

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

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

cardiovasculaires ; sans traitement, environ 50 % des hommes et au moins 30 % des femmes avec HF auront un événement coronarien, mortel ou non, avant 50 et 60 ans, respectivement.

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

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

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

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

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Dans les hypercholestérolémies primaires, les dyslipidémies et hypercholestérolémie familiale homozygote, en association avec une statine seule ou en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines, les comparateurs de REPATHA sont :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis SMR/ASMR	Prise en charge Oui/non
Hypercholestérolémie familiale homozygote				
EZETROL (ézétimibe) <i>MSD</i>	Non	EZETROL en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL).	27/05/2009 SMR important ASMR III en association avec une statine par rapport à la cholestyramine.	Oui
LOJUXTA (lomitapide) <i>Aegerion</i>	Non	Lojuxta est indiqué en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).	08/01/2014 et 1/07/2015 SMR important Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlée : ASMR IV en association à un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphérèses.	Non
Hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémies mixtes (familiale ou non)				
EZETROL (ézétimibe) <i>MSD</i>	Non	« <u>Hypercholestérolémie primaire</u> EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.	27/05/2009 SMR important <u>Hypercholestérolémie primaire chez les patients non contrôlés par une statine : ASMR IV en association aux statines.</u> <u>Hypercholestérolémie primaire chez les patients pour lesquels un traitement par statine est contre-indiqué ou mal toléré : ASMR IV en l'absence de données de morbi-mortalité.</u>	Oui
QUESTRAN (Cholestyramine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	« Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frederickson) y compris xanthomatose : - lorsque le régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant ; - lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et (ou) qu'il existe des facteurs de risque associés.	5/12/2012 SMR important	Oui

LIPANTHYL (fénofibrate) et génériques <i>Abbott Products</i> LIPANOR (ciprofibrate) <i>Sanofi-Aventis</i> BEFIZAL (bézafibrate) <i>Arrow génériques</i>	Non	Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.	SMR important	Oui
PRALUENT (alirocumab) <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	Praluent est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale ⁸ et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. L'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.	En cours d'évaluation par la Commission	

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Chez les patients avec hypercholestérolémie familiale homozygote, une aphérèse du LDL-c, en association aux médicaments, peut également être proposée chez certains patients.

► Conclusion

Chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, les comparateurs cliniquement pertinents de REPATHA sont EZETROL (ézétimibe) et LOJUXTA (lomitapide).

⁸ Au sens de héréditaire

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

L'AMM de REPATHA a été approuvée par la FDA en date du 27 août 2015 avec le libellé d'indication suivant: *“REPATHA injection is indicated for use in addition to diet and maximally-tolerated statin therapy in adult patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH), or clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), such as heart attacks or strokes, who require additional lowering of LDL cholesterol”.*

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et de la tolérance de REPATHA reposent sur 9 études. Dans ces études l'efficacité de REPATHA a été évaluée sur la réduction d'un critère biologique, le taux de LDL-c.

Quatre de ces études concernent des patients avec hypercholestérolémies primaires ou dyslipidémies mixtes :

- l'étude LAPLACE-2 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des deux posologies de REPATHA (140 mg toutes les deux semaines et 420 mg une fois par mois) par rapport au placebo +/- ézétimibe après 12 semaines chez 1 896 patients.
- l'étude DESCARTES dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de REPATHA 420 mg par mois par rapport au placebo après 52 semaines chez 901 patients recevant une stratégie hypolipémiante telle que la diététique seule ou en association avec une statine +/- ézétimibe.
- l'étude MENDEL-2, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'évélocumab en monothérapie versus placebo et ézétimibe après 12 semaines de traitement chez 614 patients avec un risque cardiovasculaire faible à modéré (risque CV <10% à 10 ans).
- l'étude GAUSS-2 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'évélocumab en monothérapie versus placebo après 12 semaines de traitement chez 307 patients avec hypercholestérolémie intolérants à au moins deux statines.

Trois de ces études concernent les hypercholestérolémies familiales :

- l'étude RHUTERFORD-2 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des deux posologies de REPATHA (140 mg toutes les deux semaines et 420 mg une fois par mois) par rapport au placebo après 12 semaines chez 329 patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) traités par doses stables de statines.
- l'étude TESLA dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de REPATHA (420 mg une fois par mois) par rapport au placebo après 12 semaines chez 49 patients avec hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).
- l'étude de suivi en ouvert (TAUSSIG) réalisée chez 242 patients avec hypercholestérolémie familiale (HFHo, n=100 et HFHe sévère, n=142) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme.

Deux études de suivi en ouvert des principales études précitées (OSLER 1 et OSLER 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.

08.1 Efficacité

8.1.1 Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémies

8.1.1.1 *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*

Etude LAPLACE-2

Méthode : étude de phase III, randomisée en double aveugle.

L'évolocumab 140 mg toutes les deux semaines (Q2S) et 420 mg (QM) une fois par mois en association à une statine (rosuvastatine, simvastatine ou atorvastatine) a été comparé au placebo (Q2S et QM) pour les groupes rosuvastatine et simvastatine et au placebo + ézétimibe pour le groupe atorvastatine (5 cohortes prévues définies selon le type de statines utilisé et sa dose, cf. annexe).

L'analyse de l'efficacité a porté sur la réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion et a porté sur 1 896 patients avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, suivis pendant 12 semaines.

La 1^{ère} randomisation était stratifiée en 5 cohortes de 3 statines (atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine) en ouvert en fonction du traitement antérieur (statine intensive selon définition précédente, non intensive, absence de statine) pour une période de stabilisation de 4 semaines. La 2^{ème} randomisation est stratifiée par cohorte selon les traitements à l'étude (ézétimibe 10 mg ou placebo pour les seuls groupes atorvastatine).

Critères d'inclusion : Patients adultes de 18 à 80 ans avec une hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte avec des taux de triglycérides \leq 400 mg/dl (4.5 mmol/l) et :

- des taux de LDL-c \geq 80 mg/dL (2.1 mmol/L) malgré un traitement intensif par statines (atorvastatine 80 mg ou rosuvastatine 40mg), ou
- des taux de LDL-c \geq 100 mg/dl (2.6 mmol/l) malgré un traitement modéré par statines (atorvastatine 10 mg ou rosuvastatine 5 mg ou simvastatine 40 mg), ou
- des taux de LDL-c \geq 150 mg/dL (4.0 mmol/L), pour les patients non traités par statines.

Les deux derniers groupes de patients inclus sont discutables au regard des recommandations en vigueur qui précisent que des modifications de traitements peuvent être envisagées chez les patients non contrôlés par la prise régulière à une posologie appropriée de statines. Par ailleurs, les seuils de LDL-c proposés ne sont pas corrélés au niveau de risque cardiovasculaire des patients.

Traitements :

- evolocumab Q2S + statines seules, n=555,
- evolocumab QM + statines seules, n=562,
- placebo Q2S + statines seules, n=281,
- placebo QM + statines seules, n=277,
- placebo Q2S + atorvastatine + ézétimibe, n=112,
- placebo QM + atorvastatine + ézétimibe, n=109.

Le nombre de sujets nécessaire a été estimé à 1 700 patients. Le calcul repose sur les hypothèses suivantes : test t bilatéral, risque α de 0,01, effet traitement atténué à 24,8% sur la réduction du taux de LDL-c, déviation standard 26% avec une puissance d'au moins 98 % pour démontrer la supériorité d'evolocumab aux deux doses versus placebo.

Les deux co-critères de jugement principaux ont été :

- pourcentage de variation des taux de LDL-c à 12 semaines par rapport à l'inclusion,
- pourcentage de variation des taux de LDL-c de la moyenne des valeurs des semaines 10 et 12 par rapport à l'inclusion.

Critères de jugement secondaires, notamment :

- pourcentage de patients atteignant l'objectif : LDL-c < 70 mg/dL (1,8 mmol/L).

RESULTATS : en FAS (cf. tableau 1)

A l'inclusion les groupes de patients étaient globalement comparables.

Les taux moyen de LDL-c à l'inclusion étaient de 109,1 (41,1) mg/dl.

Le pourcentage de patients à haut risque cardiovasculaire était de 39%.

Les patients étaient majoritairement traités par 3 statines :

- atorvastatine (26%) : 23,3% d'entre eux à la dose de 10 mg et 23,15% à la dose de 80 mg,
- rosuvastatine (16%) : 18% à la dose de 5 mg et 17,6% à la dose de 40 mg,
- simvastatine (21,9%) : 17,8% la dose de 40 mg.

L'ézétimibe était utilisé avant randomisation chez environ 8% des patients, quels que soient les groupes de traitement y compris dans les groupes « statines seules ».

Tableau 1 : Variation des taux de LDL-c évaluée à S12 et sur la moyenne de S10 et S12 dans les 5 différentes cohortes de traitement

	EVOLOCUMAB 140 mg (Q2S), n=555 versus ézétimibe (n=112) ou placebo (n=281)		EVOLOCUMAB 420 mg (QM), n=546 versus ézétimibe (n=109) ou placebo (n=277)	
Critères de jugement	Taux de LDL-c à S12	Taux de LDL-c de la moyenne de S10 et S12	Taux de LDL-c à S12	Taux de LDL-c de la moyenne de S10 et S12
Cohorte				
Atorvastatine 10 mg - différence versus placebo (DS), p - différence versus ézétimibe (DS), p	-71,42 (3,11), p<0,001 -39,60 (3,15), p<0,001	-69,95 (2,76), p<0,001 -37,53 (2,79), p<0,001	-59,16 (3,44), p<0,001 -41,10 (3,41), p<0,001	-62,82 (3,17), p<0,001 -43,49 (3,15), p<0,001
Atorvastatine 80 mg - différence versus placebo (DS), p - différence versus ézétimibe (DS), p	-76,29 (5,36), p<0,001 -47,20 (5,24), p<0,001	-74,92(4,85), p<0,001 -44,95 (4,75), p<0,001	-70,51 (4,72), p<0,001 -38,88 (4,73), p<0,001	-74,81 (4,15), p<0,001 -43,81 (4,19), p<0,001
Rosuvastatine 5 mg - différence versus placebo (DS), p	-68,21 (3,30), p<0,001	-66,88 (2,93), p<0,001	-64,49 (3,21), p<0,001	-66,58 (3,05), p<0,001
Rosuvastatine 40 mg - différence versus placebo (DS), p	-68,31 (4,42), p<0,001	-65,66 (3,81), p<0,001	-54,98 (5,23), p<0,001	-62,91 (4,27), p<0,001
Simvastatine 40 mg - différence versus placebo (DS), p	-70,56 (3,12), p<0,001	-69,43 (2,74), p<0,001	-60,41 (4,41), p<0,001	-68,45 (4,17), p<0,001

Après 12 semaines de traitement une réduction significative des taux de LDL-c (valeurs comprises entre -54,98 et 76,29%, (p<0,001)) a été observée dans les groupes evolocumab versus placebo. De même une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes evolocumab versus placebo sur les moyennes des taux observés à S10 et S12 (valeurs comprises entre -62,82 et -74,92%). A noter que les patients avaient un taux moyen de LDL-c à l'inclusion relativement bas (109,1 (41,1) mg/dl). Des réductions du LDL-c ont également été observées versus ézétimibe.

Le pourcentage de patients atteignant l'objectif de 0,7 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire) a été plus important dans les groupes evolocumab versus ses comparateurs (p <0,001) :

- 173/220 patients (78,7%) du groupe evolocumab + atorvastatine 10 mg, 21/111 (18,9%) du groupe ézétimibe + atorvastatine 10 mg, 4/111 (3,6%) du groupe placebo + atorvastatine 10 mg,
- 186/220 patients (84,5%) du groupe evolocumab + atorvastatine 80 mg, 55/110 (50%) du groupe ézétimibe + atorvastatine 80 mg, 11/110 (10%) du groupe placebo + atorvastatine 80 mg,
- 175/228 patients (76,8%) du groupe evolocumab + rosuvastatine 5 mg, 7/115 (6,1%) du groupe placebo + rosuvastatine 5 mg,
- 192/223 patients (86,1%) du groupe evolocumab + rosuvastatine 40 mg, 35/115 (31,5%) du groupe placebo + rosuvastatine 40 mg,
- 191/227 patients (84,1%) du groupe evolocumab + simvastatine 40 mg, 4/111 (2,7%) du groupe placebo + simvastatine 40 mg,

Etude DESCARTES

Méthode : étude de phase III, comparative evolocumab 420 mg une fois par mois (QM) versus placebo (QM), randomisée (2:1), en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 901 patients avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte traités par 4 stratégies hypolipémiantes définies selon leur risque cardiovasculaire (NCEP ATP III), suivis pendant 52 semaines.

Critères d'inclusion : Patients adultes de 18 à 75 ans avec :

- à la randomisation, un taux de LDL-c \geq 75 mg/dl (1,9 mmol/l) et un taux de triglycérides \leq 400 mg/dl (4.5 mmol/l) et,
 - à l'inclusion un de LDL-c \geq 75 mg/dl (1,9 mmol/l) et :
 - o $<$ 100 mg/dl (2,6 mmol/l) pour les patients avec maladie coronaire ou maladie à risque CV équivalent (manifestations cliniques extra-coronaires de la maladie athéromateuse [angiopathie périphérique, anévrisme aortique abdominal et sténose carotidienne], le diabète, et les patients avec 2 autres facteurs de risque ou plus entraînant un risque d'événement coronarien majeur à 10 ans $>$ 20 %)
- OU
- o $<$ 130 mg/dl ($<$ 3,4 mmol/l) si risque CV modéré

Traitements :

Total :

- evolocumab QM, n=599,
- placebo QM, n=302,

Par sous-groupes de traitement :

- evolocumab QM + diététique, n=74,
- placebo QM + diététique, n=37,
- evolocumab QM + atorvastatine 10 mg, n=254,
- placebo QM + atorvastatine 10 mg, n=129,
- evolocumab QM + atorvastatine 80 mg, n=145,
- placebo QM + atorvastatine 80 mg, n=73,
- evolocumab QM + atorvastatine 80 mg + ézétimibe, n=126,
- placebo QM + atorvastatine 80 mg + ézétimibe, n=63,

Le nombre de sujets nécessaire a été estimé à 900 patients. Le calcul repose sur les hypothèses suivantes : test t bilatéral, risque α de 0.05, effet traitement atténué à 15% sur la réduction du taux de LDL-c, déviation standard 23,3% avec une puissance d'au moins 99 % pour démontrer la supériorité d'evolocumab au placebo.

Critère de jugement principal : pourcentage de variation des taux de LDL-c à 52 semaines par rapport à l'inclusion.

Critères de jugement secondaires, notamment : pourcentage de patients atteignant l'objectif : LDL-c $<$ 70 mg/dL (1,8 mmol/L).

RESULTATS : en FAS (cf. tableaux 2 et 3)

A l'inclusion les groupes de patients étaient globalement comparables.

Les taux moyen de LDL-c à l'inclusion étaient de 104 mg/dl.

Le pourcentage de patients à haut risque cardiovasculaire était de 26,1%, 9,4% à risque modéré, 33,3% à risque mineur et 31,2% à faible risque.

Tableau 2 : Variation des taux de LDL-c évaluée à S52 : analyse globale

	Evolocumab 420 mg QM N=599	Placebo QM N=302
Taux de LDL-c à S52		
- variation moyenne (DS)	-51,45 (1,20)	6,03 (1,69)
- différence (DS)	-56,97 (2,10)	
- p	<0,001	

Tableau 3 : Variation des taux de LDL-c évaluée à S52 : analyse en fonction des stratégies hypolipémiantes

	Diététique seule		Atorvastatine 10 mg		Atorvastatine 80 mg		Atorvastatine 80 mg + ézétimibe	
	Evolocumab QM N=74	Placebo N=37	Evolocumab QM N=254	Placebo N=129	Evolocumab QM N=145	Placebo N=73	Evolocumab QM N=126	Placebo N=63
Taux de LDL-c à S52								
- Variation moyenne (DS)	-51,66 (2,36)	-4,36 (3,72)	-55,79 (1,47)	7,20 (2,15)	-47,47 (3,13)	9,26 (4,04)	-46,92 (2,97)	0,6 (14,31)
- Différence (DS)	-55,70 (4,24)		-61,56 (2,63)		-56,78 (5,31)		-48,51 (5,22)	
- p	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Après 52 semaines de traitement une réduction significative ($p<0,001$) des taux de LDL-c a été observée dans le groupe evolocumab QM versus placebo : -51,45 (1,20) versus 6,03 (1,69), différence -56,97 (2,10), $p<0,001$. A noter que les patients avaient un taux moyen de LDL-c à l'inclusion relativement bas (104 mg/dl).

Ces réductions significatives ont été observées avec les 4 groupes de stratégies hypolipémiantes définies selon le risque cardio-vasculaire des patients avec une réduction de l'amplitude de la différence observée corrélée à l'intensification des traitements hypolipémiants associés.

Le pourcentage de patients atteignant l'objectif de 0,7 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire) a été plus important dans les groupes evolocumab versus ses comparateurs ($p<0,001$) :

- 56/74 patients (83,6%) du groupe evolocumab+ diététique, 1/37 (3,2%) du groupe placebo,
- 210/254 patients (90,1%) du groupe evolocumab + atorvastatine 10 mg, 6/129 (5,3%) du groupe placebo + atorvastatine 10 mg,
- 105/145 patients (80,8%) du groupe evolocumab + atorvastatine 80 mg, 4/73 (6,1%) du groupe placebo + atorvastatine 80 mg,
- 75/126 patients (67%) du groupe evolocumab + atorvastatine 80 mg + ézétimibe, 6/63 (11,1%) du groupe placebo + atorvastatine 10 mg + ézétimibe.

8.1.1.2 Dans les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes : étude RUTHERFORD-2

Méthode : étude de phase III, comparative evolocumab 140 mg toutes les deux semaines (Q2S) et 420 mg (QM) une fois par mois versus placebo (Q2S et QM) (2:2:1:1) randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 329 patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote traités par doses stables de statines, suivis pendant 12 semaines.

La randomisation a été stratifiée sur les taux de LDL-c à l'inclusion (< 160 mg/dl versus ≥ 160 mg/dl) et la prise ou non d'ézétimibe.

Critères d'inclusion : Patients adultes avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et :

- traités par doses stables de statines depuis 4 semaines,
- avec des taux de LDL-c \geq 100 mg/dl (2.6 mmol/l) et des taux de triglycérides \leq 400 mg/dl (4.5 mmol/l).

Traitement :

- evolocumab Q2S, n=110,
- evolocumab QM, n=110,
- placebo Q2S, n=54,
- placebo QM, n=55.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire (n=300) repose sur les hypothèses suivantes : test t bilatéral, risque α de 0.05 pour chaque test (evolocumab Q2S versus placebo Q2S, evolocumab QM versus placebo QM), effet traitement atténué de 20% à 16.5% (après prise en compte des arrêts prématurés d'essai ou de traitement) sur la réduction du taux de LDL-c, déviation standard 20% avec une puissance d'au moins 92 % pour démontrer la supériorité d'evolocumab aux deux doses versus placebo.

Critères de jugement principaux : Deux co-critères ont été définis :

- pourcentage de variation des taux de LDL-c à 12 semaines par rapport à l'inclusion,
- pourcentage de variation des taux de LDL-c de la moyenne des valeurs des semaines 10 et 12 par rapport à l'inclusion.

Critères de jugement secondaires, notamment : pourcentage de patients atteignant l'objectif : LDL-c < 70 mg/dL (1,8 mmol/L).

RESULTATS : en FAS (cf. tableau 4)

A l'inclusion les groupes de patients étaient globalement comparables. On note cependant une plus importante proportion de patients âgés de plus de 65 ans dans les groupes evolocumab (16,8%) versus placebo (11%).

Les taux moyen de LDL-c à l'inclusion étaient de 155,5 (44,9) mg/dl avec 80,2% des patients avec des taux supérieurs à 190 mg/dl.

Le pourcentage de patients à haut risque cardiovasculaire était de 43,2%.

Les patients étaient majoritairement traités par 2 statines :

- atorvastatine (35%) : 10,9% d'entre eux à la dose de 40 mg et 18,8% à la dose de 80 mg,
- rosuvastatine (48,9%) : 24,9% d'entre eux à la dose de 40 mg et 17% à la dose de 20 mg,

L'ézétimibe était utilisé chez 62% des patients.

Tableau 4 : variation des taux de LDL-c à S12 et entre S10 et S12

Critères de jugement	EVOLOCUMAB 140 mg (Q2S) N=110	Placebo (Q2S) N=54	EVOLOCUMAB 420 mg (QM) N=110	Placebo (QM) N=55
Taux de LDL-c à S12 variation moyenne (DS) différence versus placebo p	-60,77 (1,51) -59,23 (2,98) <0,001	-1,32 (3,10)	-56,29 (2,14) -61,27 (3,91) <0,001	4,76 (3,74)
Taux de LDL-c de la moyenne de S10 et S12 variation moyenne (DS) différence versus placebo p	-60,74 (1,35) -60,15 (2,88) <0,001	-0,49 (3,10)	-63,62 (1,85) -65,55 (2,90) <0,001	2,08 (2,75)

Le pourcentage de patients atteignant l'objectif de 0,7 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire) a été plus important dans les groupes evolocumab versus ses comparateurs (p <0,001) :

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

Une réduction significative (p<0,001) des taux de LDL-c a été observée dans les groupes evolocumab versus placebo sur les moyennes des taux observés à S10 et S12 :

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

Ces réductions significatives ont été également observées dans les sous-groupes stratifiés *a priori* : les taux de LDL-c à l'inclusion (< 160 mg/dl versus ≥ 160 mg/dl) et la prise ou non d'ézétimibe.

La moyenne du pourcentage de patients atteignant l'objectif de 0,7 g/l de LDL-c entre les semaines 10 et 12 (critère de jugement secondaire) a été plus important dans les groupes evolocumab versus ses comparateurs (p <0,001) : 73/110 (67%) des patients du groupe evolocumab Q2S et 86/110 (80,4%) des patients du groupe evolocumab QM et 1 patient dans chacun des groupes placebo.

8.1.1.3 Chez les patients intolérants aux statines ou chez lesquels les statines sont contre-indiquées

Pour rappel, le laboratoire ne sollicite pas le remboursement dans ces deux indications.

Etude MENDEL-2

Méthode : étude de phase III, comparative evolocumab 140 mg toutes les 2 semaines (Q2S)), evolocumab 420 mg une fois par semaine (QM) versus placebo et ézétimibe, randomisée, en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 614 patients avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte et un risque cardiovasculaire faible à modéré (risque CV ≤10% à 10 ans) suivis pendant 12 semaines.

La randomisation a été stratifiée sur les taux de LDL-c à l'inclusion (< 130 mg/dl versus ≥ 130 mg/dl).

Critères d'inclusion : Patients adultes avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et :

- un score de risque Framingham NCEP ATP III à 10 ans ≤ 10%,
- avec des taux de LDL-c > 100 mg/dl (2.6 mmol/l) et < 190 mg/dl (4,9 mmol/l) et des taux de triglycérides ≤ 400 mg/dl (4.5 mmol/l).

Traitement :

- evolocumab 140 mg Q2S, n=153,
- evolocumab 420 mg QM, n=153,
- placebo QM, n=78,
- placebo Q2S, n=77,
- ézétimibe Q2S, n=77,
- ézétimibe QM, n=77,

Le nombre de sujets nécessaire a été estimé à 600 patients (150 evolocumab Q2S, 150 evolocumab QM, 75 placebo Q2S, 75 placebo QM, 75 ézétimibe [Q2S], and 75 ézétimibe [QM]). Ce calcul repose sur les hypothèses suivantes : test t bilatéral, risque α de 0.0025, effet traitement

atténué à 16,5% versus ézétimibe et 33% versus placebo sur la réduction du taux de LDL-c, avec une puissance d'au moins 92 % pour démontrer la supériorité d'evolcumab sur le placebo.

Co-critères de jugement principaux :

- pourcentage de variation des taux de LDL-c à 12 semaines par rapport à l'inclusion et
- pourcentage de variation des taux de LDL-c de la moyenne des valeurs des semaines 10 et 12 par rapport à l'inclusion.

RESULTATS : en FAS

A l'inclusion les groupes de patients étaient globalement comparables.

Après 12 semaines de traitement une réduction significative ($p < 0,001$) des taux de LDL-c a été observée avec :

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

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

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

Etude de GAUSS-2

Méthode : étude de phase III, comparative evolcumab 140 mg Q2S ou 420 mg QM versus ézétimibe Q2S et QM, randomisée, en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 307 patients avec hypercholestérolémie intolérants à au moins deux statines, suivis pendant 12 semaines.

La randomisation a été stratifiée sur les taux de LDL-c à l'inclusion (< 180 mg/dl versus ≥ 180 mg/dl).

Critères d'inclusion : Patients adultes de 18 à 80 ans avec une hypercholestérolémie et intolérants à au moins 2 statines et un taux de LDL-c :

- ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l) pour les patients avec maladie coronaire ou à risque CV équivalent,
- ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) pour les patients indemnes de maladie coronaire ou à risque CV équivalent et 2 facteurs de risque CV ou plus,
- ≥ 160 mg/dl (3,4 mmol/l) pour les patients indemnes de maladie coronaire ou à risque CV équivalent et 1 facteur de risque CV,
- ≥ 190 mg/dl (3,4 mmol/l) pour les patients indemnes de maladie coronaire ou à risque CV équivalent, sans facteur de risque CV.

Et des taux de TG ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l).

Traitements :

- Evolocumab Q2S, n=103,
- Evolocumab QM, n= 102,
- Ezétimibe Q2S, n=51,
- Ezétimibe QM, n=51,

Le nombre de sujets nécessaire a été estimé à 300 patients. Le calcul repose sur les hypothèses suivantes : test t bilatéral, risque α de 0.05, effet traitement atténué à 16,5% sur la réduction du taux de LDL-c, déviation standard 23% avec une puissance d'au moins 98 % pour démontrer la supériorité d'evolcumab au placebo.

Critères de jugement principaux : Deux co-critères ont été définis :

- pourcentage de variation des taux de LDL-c à 12 semaines par rapport à l'inclusion,
- pourcentage de variation des taux de LDL-c de la moyenne des valeurs des semaines 10 et 12 par rapport à l'inclusion.

Critères de jugement secondaires, notamment : pourcentage de patients atteignant l'objectif : LDL-c < 70 mg/dL (1,8 mmol/L).

RESULTATS : en FAS

A l'inclusion les groupes de patients étaient globalement comparables.

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 -38,06 % (2,87), $p < 0,001$.
- -54,26 % (1,37) dans le groupe evolocumab QM versus -17,28% (2,00), différence -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 :

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

Le pourcentage de patients atteignant l'objectif de 0,7 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire) a été plus important dans les groupes evolocumab versus ses comparateurs ($p < 0,001$) :

- 49/103 patients (50%) du groupe evolocumab Q2S + placebo, 1/51 (2,0%) du groupe ézétimibe + placebo,
- 36/102 patients (37,5%) du groupe evolocumab QM + placebo, 0/51 (0%) du groupe ézétimibe + placebo,

8.1.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote : étude TESLA

Méthode : étude de phase II/III, comparative evolocumab 420 mg une fois par mois (QM) versus placebo (QM) (2:1) randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 49 patients traités par des doses stables d'hypocholestérolémiants, suivis pendant 12 semaines.

La randomisation a été stratifiée sur les taux de LDL-c à l'inclusion (< 420 mg/dl versus \geq 420 mg/dl).

Critères d'inclusion : Patients adolescents (≥ 12 ans) et adultes (≤ 80 ans) avec une hypercholestérolémie familiale homozygote confirmée et :

- traités par des doses stables d'hypocholestérolémiants depuis 4 semaines,
- avec des taux de LDL-c ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) et des taux de triglycérides ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l),
- un poids ≥ 40 kg.

Traitement :

- evolocumab QM, n=33,
- placebo QM, n=16.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire (n=50) repose sur les hypothèses suivantes : test t bilatéral, risque α de 0.05 avec un effet traitement de 20% sur la réduction du taux de LDL-c, une déviation standard 20% et une puissance d'au moins 81 % pour démontrer la supériorité d'evolocumab par rapport au placebo.

Critère de jugement principal : pourcentage de variation des taux de LDL-c à 12 semaines par rapport à l'inclusion.

RESULTATS : en FAS (cf. tableau 5)

A l'inclusion les groupes de patients étaient globalement comparables. On note cependant des différences en ce qui concerne les antécédents cardiovasculaire avec notamment une proportion plus importante de patients avec antécédents cérébro-vasculaires dans le groupe evolocumab (12,1%) versus placebo (0%).

Les taux moyen de LDL-c à l'inclusion étaient de 348,1 (138) mg/dl.

Les patients étaient majoritairement traités par 2 statines :

- atorvastatine (65,3%) : 53,1% d'entre eux à la dose de 80 mg et 8,2% à la dose de 40 mg,
- rosuvastatine (34,7%) : 24,5% d'entre eux à la dose de 40 mg et 6,1% à la dose de 20 mg.

L'ézétimibe était utilisé chez 91,8% des patients.

Tableau 5 : variation des taux de LDL-c à S12

Critères de jugement	EVOLOCUMAB 420 mg (QM) N=33	Placebo (QM) N=12
Taux de LDL-c à S12		
variation moyenne (DS)	-23,09 (3,83)	9,02 (5,23)
différence versus placebo	-32,12 (6,42)	
p	<0,001	

Après 12 semaines de traitement une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans le groupe evolocumab QM versus placebo QM : -23,09 % (3,83) versus +9,02% (5,23), différence -32,12 % (6,42), p<0,001.

Ces réductions significatives ont été également observées dans le sous-groupe, défini *a priori*, des patients avec des taux de LDL-c ≤ 420 mg/dl : -35,15 % (3,40) versus +8,63% (4,57), différence -43,78 % (5,70), p<0,001.

Par contre, aucune différence significative n'a été observée chez les patients avec des taux de LDL-c à l'inclusion ≥ 420 mg/dl : -7,65 % (7,50) versus +1,56% (11,46), différence 9.2% (13.7%), NS.

8.1.3 Données de suivi à long terme

Etude TAUSSIG

Cette étude de phase II/III ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme de l'evolocumab 420 mg (QM ou Q2S^{Erreur ! Signet non défini.}) a été réalisée chez 242 patients avec hypercholestérolémie familiale (HFHo, n=100 et HFHe sévère, n=142). L'efficacité était évaluée en tant que critère secondaire. Seuls des résultats intermédiaires à 2 ans sont disponibles (étude prévue pour 5 ans).

Pour la description complète de la méthodologie de cette étude, se reporter au paragraphe 8.2.1.

Chez les 142 patients avec HFHe sévère suivis, dont 16 (11,3%) étaient sous aphérèse, une réduction des taux de LDL-c a été observée à S4, S12, S24 et S48 (analyse descriptive) : -54,11% (1,51), -54,27% (1,58), -42,03% (7,36) et -55,40% (3,20). Ces résultats ont été observés que les patients soient ou pas sous aphérèse.

Chez les 100 patients avec HFHo suivis, dont 34 (34%) étaient sous aphérèse, une réduction des taux de LDL-c a été observée à S4, S12, S24 et S48 (analyse descriptive) : -25,20% (2,86), -21,01% (2,52), -23,29% (3,56) et -18,70% (3,84). Ces résultats ont été observés que les patients soient ou pas sous aphérèse.

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

Les patients inclus devaient avoir terminé l'une des études de phase IIRUTHERFORD, GAUSS, MENDEL, LAPLACE ou YUKAMA (étude japonaise non déposée).

Pour cette analyse intermédiaire à 2 ans (gel de la base en octobre 2013), les résultats sont disponibles (analyse descriptive) pour 1324 (80,3%) patients (882 dans le groupe evolocumab 420 mg QM + traitement standard et 442 dans traitement standard). A cette date, 933 patients avaient complété une année de suivi et étaient en année 2 (630 ayant précédemment reçu de l'evolocumab et 303 sous traitement standard), 221 patients (16,7%) étaient encore dans la première année de suivi et 102 patients (7,7%) avaient arrêté l'étude.

Résultats :

Année 1 : réductions des taux de LDL-c observées à 52 semaines (analyse descriptive)

- Chez les patients précédemment traités par evolocumab dans l'étude pivot et randomisés dans le groupe evolocumab dans l'étude de suivi : -51 % (1,0),
- Chez les patients précédemment traités par evolocumab dans l'étude pivot et randomisés dans le groupe « traitement standard seul » dans l'étude de suivi : -3,2 % (1,4),
- Chez les patients précédemment traités par « placebo » dans l'étude pivot et randomisés dans le groupe evolocumab dans l'étude de suivi : -51,5 % (1,7),
- Chez les patients précédemment traités par « placebo » dans l'étude pivot et randomisés dans le groupe « traitement standard seul » dans l'étude de suivi : -1,8 % (2,6).

Année 2 (tous les patients étaient traités par evolocumab) : réductions des taux de LDL-c à 100 semaines observées (analyse descriptive)

- Groupe evolocumab année 1 / evolocumab année 2 : -51,2% (3,6),
- Groupe « traitement standard » année 1 / evolocumab année 2 : -52,4% (5,5).

Etude OSLER 2 : étude de suivi en ouvert dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme (2 ans) et l'efficacité (critère secondaire). La première année de suivi, les patients étaient randomisés en deux groupes selon une répartition 2 :1 (evolocumab 140 mg Q2S ou 420 mg QM + traitement standard ou traitement standard seul).

Les patients inclus devaient avoir terminé l'une des études pivots (DESCARTES, MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2, RUTHERFORD-2 et deux autres études).

Pour cette analyse intermédiaire (gel de la base le 1^{er} avril 2014), les résultats sont disponibles (analyse descriptive) pour 3 121 patients (2 080 dans les groupes evolocumab 140 Q2S et 420 mg QM + traitement standard et 1 041 dans traitement standard). A cette date, 27 patients avaient complété une année de suivi et étaient en année 27 (0,9%), 1908 patients (97,8%) des groupes evolocumab et 958 patients du groupe « traitement standard » étaient encore dans la première année de suivi et 35 patients avaient arrêté l'étude.

Résultats :

Année 1 : réductions des taux de LDL-c observées à 12 et 24 semaines (analyse descriptive)

- Chez les patients précédemment traités par evolocumab dans l'étude pivot et randomisés dans le groupe evolocumab dans l'étude de suivi : -53% (0,8) et -51,3% (1,0),
- Chez les patients précédemment traités par evolocumab dans l'étude pivot et randomisés dans le groupe « traitement standard seul » dans l'étude de suivi : 6,9% (1,5) et 5,3% (1,7),
- Chez les patients précédemment traités par « placebo » dans l'étude pivot et randomisés dans le groupe evolocumab dans l'étude de suivi : -52,2% (1,2) et -50,1% (1,5)

- Chez les patients précédemment traités par « placebo » dans l'étude pivot et randomisés dans le groupe « traitement standard seul » dans l'étude de suivi : 13,8% (2,3) et 7,9% (2,7). Compte tenu du faible nombre de patients ayant atteint les 52 semaines de suivi (n=27), les résultats ne sont pas analysables.

08.2 Tolérance

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

Etude TAUSSIG :

Méthode : étude de phase II/III ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme de l'évolocumab 420 mg (QM⁹ ou Q2S¹⁰) chez 242 patients avec hypercholestérolémie familiale (HFHo, n=100 et HFHe sévère, n=142). L'efficacité était analysée en tant que critère secondaire.

Critères d'inclusion : Patients avec hypercholestérolémie familiale (HFHo ou HFHe sévère) :

- ayant participé à une des études randomisées et chez lesquels aucun effet indésirable n'a conduit à l'arrêt du traitement,
- inclus *de novo* avec les caractéristiques suivantes :
 - o adultes de 12 à 80 ans,
 - o traités par doses stables d'hypocholestérolémiants depuis 4 semaines,
 - o avec des taux de LDL-c \geq 130 mg/dl (3,4 mmol/l) chez les patients indemnes de maladie coronaire et des taux de LDL-c \geq 100 mg/dl (2,6 mmol/l) chez les patients avec antécédents.
 - o des taux de triglycérides \leq 400 mg/dl (4,5 mmol/l).

RESULTATS : A la date de l'analyse intermédiaire (avril 2014) l'exposition des patients aux traitements est estimée à 51,5 patients-années pour les patients avec HFHo et 17,3 patients années pour les patients avec HFHe sévère.

Des effets indésirables ont été observés chez 88/242 (44,4%) des patients dont 8 graves (4%). Les effets indésirables le plus fréquents ont été : pharyngites (6,6%), céphalées (4%), syndromes pseudo-grippaux (3,5%) et érythèmes au site d'injection (3%).

Etude OSLER 1 : L'objectif principal de cette étude de suivi en ouvert était d'évaluer la tolérance à long terme (5 ans). Dans l'analyse intermédiaire à 2 ans fournie, l'exposition des patients au traitement a été estimée à 1860 patients-années pour les 1324 patients inclus. Au total 686/882 (77,8%) patients du groupe evolocumab et 304/442 (68,8%) patients du groupe « traitement standard » ont présenté des effets indésirables, dont respectivement 6,8% et 6,1% graves. Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- des infections 44,1% versus 37,6% avec notamment des pharyngites, infections des voies aériennes supérieures, des syndromes pseudo-grippaux, des sinusites et des infections urinaires,
- des troubles musculo-squelettiques : 28,7% versus 22,9% avec notamment des douleurs dorsales, des arthralgies, des douleurs des extrémités et des myalgies,
- des troubles gastro-intestinaux : 17,6% versus 14% avec notamment des diarrhées, des nausées et des vomissements.

Etude OSLER 2 : L'objectif principal de cette étude de suivi en ouvert était d'évaluer la tolérance à long terme (5 ans). Dans l'analyse intermédiaire fournie, la durée moyenne d'exposition a été de

⁹ Chez les patients ayant précédemment participé à des études

¹⁰ Chez les patients sous aphérèse

6,6 (2,0) mois. Au total 50,6% patients des groupes evolocumab et 46,7% patients du groupe « traitement standard » ont présenté des effets indésirables, dont respectivement 4,9% et 4,8% graves. Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans les groupes evolocumab ont été : pharyngites (5,1%), infections des voies aériennes supérieures (2,5%), et myalgies (2,1%).

Les données de tolérance issues des autres études disponibles sont résumées dans l'extrait du RCP présenté dans le paragraphe 8.2.3.

8.2.2 Données issues de l'analyse groupée des données de tolérance (source laboratoire)

Le laboratoire a fourni une analyse *groupée* des données de tolérance relative aux patients avec hypercholestérolémies primaires (familiales et non familiales) et dyslipidémies mixtes issues notamment des études:

- de phase II et III,
- de la première année des deux études de suivi ouvertes (OSLER 1 et 2), au cours de laquelle les patients étaient randomisés versus la prise en charge usuelle.

Événements neurocognitifs d'intérêt (classification HLGT¹¹) :

Dans les études de phase II et III, des événements neurocognitifs d'intérêts (désorientation, délire, amnésie, trouble de la mémoire, démence) ont été observés chez 5 patients du groupe evolocumab (0,1%) et 6 patients du groupe contrôle (0,3%).

Au cours de la première année des deux études de suivi ouvertes, ces événements ont été observés chez 16 patients du groupe evolocumab (0,6%) et 3 patients du groupe contrôle (0,2%).

Parmi les patients ayant atteint des taux de LDL-c bas (<0,40 mg/dl) sous evolocumab, 11 patients ont présenté ce type d'évènements (5 amnésies, 1 désorientation, 1 déficience mentale et 4 troubles amnésiques).

Événements cardiovasculaires :

Dans les études de phase II et III, des événements cardiovasculaires ont été observés chez 25 patients du groupe evolocumab (0,6%) et 9 patients du groupe contrôle (0,4%), avec notamment :

- 4 décès cardiovasculaires (0,1%) versus 2 (0,1%),
- 8 infarctus du myocarde (0,2%) versus 2 (0,1%),
- 5 événements cérébro-vasculaires (0,1%) versus 3 (0,1%),
- 2 hospitalisations pour angor instable (0,1%) versus 0,
- 11 revascularisations (0,3%) versus 5 (0,2%),

Au cours de la première année des deux études de suivi ouvertes, ces événements cardiovasculaires ont été observés chez 22 patients (0,8%) et 19 patients (1,3%), avec notamment :

- 3 décès cardiovasculaires (0,1%) versus 1 (0,1%),
- 8 infarctus du myocarde (0,3%) versus 5 (0,4%),
- 3 événements cérébro-vasculaires (0,1%) versus 7 (0,5%),
- 3 hospitalisations pour angor instable (0,1%) versus 2 (0,1%),
- 12 revascularisations (0,9%) versus 14 (0,9%),

Diabète :

Dans les études de phase II et III, l'incidence des événements de type « diabète » a été de 0,9% dans le groupe evolocumab et de 0,8% dans le groupe contrôle.

¹¹ High Level Group Term

Au cours de la première année des deux études de suivi ouvertes, l'incidence de ces événements a été de 2,1% dans le groupe evolocumab et de 1,6% dans le groupe contrôle.

Troubles musculaires

Dans les études de phase II et III, des troubles musculaires ont été observés chez respectivement 14,7% versus 13,7% des patients dont 9 graves (0,2%) versus 2 (0,1%).

Au cours de la première année des deux études de suivi ouvertes, l'incidence de ces événements a été de 19,1% dans le groupe evolocumab et de 15,2% dans le groupe contrôle dont 19 (0,7%) graves versus 5 (0,5%).

Décès toutes causes :

Dans les études de phase II et III, des décès ont été observés chez respectivement 4 patients du groupe evolocumab (0,1%) versus 2 patients dans le groupe contrôle (0,1%).

Au cours de la première année des deux études de suivi ouvertes, des décès ont été observés chez 3 (0,1%) versus 4 (0,3%).

8.2.3 Données issues du RCP

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

En ce qui concerne l'immunogénicité, le RCP précise : « Dans des études cliniques, 0,1 % des patients (7 patients sur 4846 atteints d'hyperlipidémie primaire et de dyslipidémie mixte, et aucun des 80 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote) traités par au moins une dose de REPATHA ont développé des anticorps de liaison (4 d'entre eux présentaient une positivité transitoire). Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de REPATHA ».

8.2.4 Données issues du PGR

Le PGR a identifié :

- des risques importants : hypersensibilité, immunogénicité,
- des informations manquantes : utilisation chez la femme enceinte, la population pédiatrique, les patients âgés de plus de 75 ans, les patients avec insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, les patients avec hépatite C, diabète de type 1 et VIH.

Une étude, demandée dans le cadre du PGR, multicentrique de phase III en double aveugle contrôlée versus placebo est en cours sur l'impact de la réduction drastique du LDL-c sur les fonctions neurocognitives des patients avec maladie cardiovasculaire (étude EBBINGHAUS).

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et de la tolérance de REPATHA reposent sur 9 études réalisées dans des populations différentes : hypercholestérolémies primaire ou dyslipidémies mixtes, patients intolérants aux statines, hypercholestérolémies familiales homozygotes et hétérozygotes. Dans ces études l'efficacité de REPATHA a été évaluée uniquement sur la réduction d'un critère biologique, le taux de LDL-c.

Principales données d'efficacité

Hypercholestérolémies primaires et dyslipidémies mixtes :

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

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

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

Hypercholestérolémies familiales hétérozygotes :

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

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

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

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

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

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

Dans l'étude de phase III, comparative evolocumab 140 mg toutes les 2 semaines (Q2S)), evolocumab 420 mg une fois par semaine (QM) versus placebo et ézétimibe, randomisée, en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 614 patients avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte et un

risque cardiovasculaire faible à modéré (risque CV $\leq 10\%$ à 10 ans) après 12 semaines de traitement une réduction significative ($p < 0,001$) des taux de LDL-c a été observée avec :

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

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

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

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

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

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

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

Hypercholestérolémies familiales homozygotes :

Dans l'étude de phase II/III (TESLA), comparative, randomisée en double aveugle réalisée chez 49 patients, après 12 semaines de traitement, une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans le groupe evolocumab QM versus placebo QM : -23,09 % (3,83) versus +9,02% (5,23), différence de réduction de 32,12 % (6,42), $p < 0,001$. Cette réduction a été également observée dans le sous-groupe, défini *a priori*, des patients avec des taux de LDL-c < 420 mg/dl :

-35,15 % (3,40) versus +8,63% (4,57), différence de réduction de 43,78 % (5,70), $p < 0,001$.

Par contre, aucune différence significative n'a été observée chez les patients avec des taux de LDL-c à l'inclusion ≥ 420 mg/dl : -7,65 % (7,50) versus +1,56% (11,46), différence de réduction de 9,2% (13,7%), NS.

Données de suivi à long terme

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

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

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

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

Dans l'étude de suivi en ouvert (OSLER 2) qui a inclus des patients ayant terminé l'une des études PIVOT (DESCARTES, MANDEL, LAPLACE, GAUSS, RUTHERFORD et deux autres études), une

réduction du LDL-c (critère de jugement secondaire) d'environ 50% a été observée dans les groupes evolocumab à l'année 1 (analyse intermédiaire à 2 ans).

Principales données de tolérance

Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés au cours des essais pivots portant sur l'hypercholestérolémie primaire et sur la dyslipidémie mixte, aux doses recommandées, ont été une rhinopharyngite (4,8 %), une infection des voies respiratoires supérieures (3,2 %), des dorsalgies (3,1 %), des arthralgies (2,2 %), la grippe (2,3 %), et des nausées (2,1 %). Le profil de tolérance dans la population des patients avec une hypercholestérolémie familiale homozygote était du même ordre que celui observé dans la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte.

En ce qui concerne l'immunogénicité, le RCP précise : « Dans des études cliniques, 0,1 % des patients (7 patients sur 4846 atteints d'hyperlipidémie primaire et de dyslipidémie mixte, et aucun des 80 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote) traités par au moins une dose de REPATHA ont développé des anticorps de liaison (4 d'entre eux présentaient une positivité transitoire). Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de REPATHA ».

Discussion :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

08.4 Programme d'études

Les études en cours sont :

- deux études, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'evolocumab en association à une statine ± ézétimibe en termes de morbi-mortalité : l'étude Fourier (fin prévue 2017) en prévention secondaire et l'étude Glagov en prévention/régression de l'athérosclérose.
- une étude chez des patients avec hypercholestérolémie familiale sévère (Taussig) dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et la tolérance à long terme,
- une phase d'extension en ouvert de l'étude OSLER 2, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et la tolérance à long terme,
- une étude dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'evolocumab versus ézétimibe chez des patients intolérants aux statines.

Une étude, demandée dans le cadre du PGR, est en cours sur l'impact de la réduction drastique du LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude EBBINGHAUS).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

Chez la majorité des patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (la diminution de la consommation de graisses, l'exercice physique et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme) n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation des 5 statines actuellement disponibles (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) et qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes.

Chez les patients non contrôlés malgré une prise régulière à une posologie appropriée de statines, des associations d'hypocholestérolémiants peuvent être proposées : statine + ézétimibe ou statine + colestyramine.

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

Place de REPATHA dans la stratégie thérapeutique :

L'efficacité de REPATHA a été démontrée uniquement en termes de réductions du LDL-c. Dans la majorité de ces études l'evolocumab a été administré en association aux statines chez des patients qui n'étaient pas traités à la dose maximale tolérée de statines et dont le niveau de risque cardiovasculaire n'a pas été systématiquement pris en compte pour justifier d'un traitement par evolocumab (non atteinte des objectifs).

Compte tenu de :

- l'absence de démonstration d'un effet de l'evolocumab sur la morbi-mortalité (étude en cours),
- les incertitudes en termes de tolérance, notamment du fait de la durée des études (< 2 ans), qui ne permettent pas d'apprécier l'effet même à moyen terme de ce médicament en ce qui concerne :
 - o l'impact de la réduction importante du LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude en cours demandée dans le cadre du PGR) et sur le risque de développement d'un diabète,
 - o le développement d'anticorps, du fait du mode d'action de cette spécialité (anticorps monoclonal),
 - o les conséquences en termes de tolérance hépatique,
- des incertitudes en termes d'observance, des patients avec ce traitement sous forme d'injection SC eu égard aux traitements hypolipémiants actuels tous disponibles par voie orale, sachant que l'observance est un élément majeur de l'efficacité de la prise en charge de ces maladies,

la place de REPATHA dans la stratégie thérapeutique ne peut être établie.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

L'hypercholestérolémie familiale homozygote est prise en charge dans les centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme. Le pronostic est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-c et de son exposition artérielle permanente à un excès fixe de LDLc depuis la naissance.

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

La prise en charge repose sur la prescription d'hypolipémiants ; les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteintes des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou la cholestyramine. Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées. La prise en charge médicamenteuse doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques.

Place de REPATHA dans la stratégie thérapeutique :

Chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles, REPATHA 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 aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

Hypercholestérolémies primaires et dyslipidémie mixtes

▀ Les affections cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies et les dyslipidémies mixtes peuvent engager le pronostic vital par suite de complications.

▀ Chez la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation des statines actuellement disponibles (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine et simvastatine) et d'autres traitements hypolipémiants (ézétimibe, certains fibrates), qui ont démontré un bénéfice sur la prévention des événements de morbi-mortalité.

Compte-tenu :

- de l'efficacité démontrée uniquement en termes de réductions des paramètres biologiques (LDL-c) ; cette démonstration étant issue d'études dans lesquelles la majorité des patients n'étaient pas traités à la dose maximale tolérée de statines et pour lesquels le niveau de risque cardiovasculaire n'a pas systématiquement pris en compte pour justifier d'un traitement par evolocumab,
- de l'absence de démonstration d'un effet de l'évélocumab sur la morbi-mortalité (étude en cours),
- des incertitudes en termes de tolérance notamment du fait de la durée des études (< 2 ans), en ce qui concerne :
 - l'impact de réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude en cours demandée dans le cadre du PGR) et sur le risque de diabète,
 - le développement d'anticorps, du fait du mode d'action de cette spécialité (anticorps monoclonal),
 - les conséquences en termes de tolérance hépatique,
- des incertitudes en termes d'observance, des patients avec ce traitement sous forme d'injection SC eu égard aux traitements hypolipémiants actuels tous disponibles par voie

orale, sachant que l'observance est un élément majeur de l'efficacité de la prise en charge de ces maladies,
le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être établi.

▀ Les spécialités REPATHA (evolocumab) entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

▀ Il existe de nombreuses alternatives disponibles.

▀ Intérêt de santé publique :

En France, le poids sur la santé publique des maladies cardio- et cérébro-vasculaires est majeur. Les cardiopathies ischémiques représentent en effet la 2^{ème} cause de décès, tant pour les hommes que pour les femmes¹² et les accidents vasculaires cérébraux sont la première cause de handicap acquis chez l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité en France¹³, et la 1^{ère} cause de mortalité chez la femme. En France, selon les données du registre FAST-MI 2010, il est estimé que 43% des patients avec un SCA présentent une hypercholestérolémie¹⁴.

La réduction de la mortalité associée aux cardiopathies ischémiques, la réduction des séquelles fonctionnelles associées aux AVC et l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies¹⁵. Bien que l'objectif de réduire la mortalité associée aux cardiopathies ischémiques ait été atteint poursuivant une tendance déjà amorcée antérieurement, sa reconduite a été proposée par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) en 2010¹⁶ en raison du niveau de mortalité actuel encore élevé et susceptible d'être encore infléchi par la conjonction d'actions d'amélioration et de contrôle des facteurs de risque et d'optimisation de la prise en charge et du traitement médicamenteux. L'amélioration de la prévention des syndromes coronaires aigus demeure donc un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, l'efficacité de l'evolocumab n'a été démontrée que sur un critère intermédiaire à moyen terme (diminution importante du taux sérique de LDL-c de l'ordre de 50-60% à 52 semaines par rapport au groupe de référence/placebo). Ainsi, l'impact de l'evolocumab sur la morbidité (événements cardio-vasculaires) et sur la mortalité (cardiovasculaire et totale) n'est à ce jour pas démontré (résultats attendus de l'étude FOURIER pour le troisième trimestre 2016) et ne peut donc pas être quantifié.

Par ailleurs, les données comparant l'impact de l'adjonction de REPATHA à un traitement bien conduit par statines versus l'adjonction d'Ezetrol sont limitées (étude LAPLACE, DESCARTES).

La fréquence de survenue d'événements indésirables au cours de la première année des deux études de suivi ouvertes tels que le diabète (2,1% versus 1,6%), les troubles musculaires (19,1% versus 15,2%), neuro-cognitifs (0,6% versus 0,2%) est accrue dans le groupe traité par evolocumab + traitement de référence versus traitement de référence seul et aucune donnée sur l'évolution de la qualité de vie des patients traités n'est disponible.

De plus, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique française n'est pas assurée compte tenu :

- de la faible proportion de patients français inclus dans les essais (32/3 600) et des différences de profil entre les patients inclus dans les essais et les patients français au vu

¹² Données InVS issues du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm/CépiDc) <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques> consulté le 28/09/2015

¹³ La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France : Synthèse du rapport présenté par le Dr Elisabeth Fery-Lemonnier- Juin 2009

¹⁴ Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, Puymirat E, Mulak G, Drouet E, Pace B, Schultz E, Bataille V, Ferrières J, Simon T, Danchin N; FAST-MI 2010 Investigators. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. Heart. 2012 May;98(9):699-705.

¹⁵ objectifs 69 et 72 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'actions national des AVC 2010-2014, Plan « pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

¹⁶ Haut Conseil de la Santé Publique. Objectifs de santé publique Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004 ; Propositions. Rapport. Avril 2010

des données du registre FAST-MI 2010 et des données de prescription des statines, notamment en termes d'âge (31% de 75 ans et plus dans FAST-MI¹⁴ et 25 à 28% issues de l'EPPM en 2006-2008¹⁷ versus 4,5% dans les essais) et de leur niveau de risque cardiovasculaire (seuls 43,5 à 46% des patients présentaient un niveau de risque élevé) ;
- des incertitudes sur les conséquences d'ajouter un traitement supplémentaire injectable par evolocumab aux statines notamment en termes d'observance.

De plus, la durée des études réalisées ne permet pas d'apporter de réponse suffisante sur la tolérance à long terme du traitement, en particulier sur les conséquences cliniques d'une réduction importante et rapide du taux de LDL-c sur le système neuro-cognitif et sur le risque de diabète, ou encore sur l'apparition d'anticorps anti-PCSK9.

Enfin, compte tenu du mode d'administration du produit par voie sous-cutanée, un impact de l'evolocumab sur l'organisation des soins avec un accroissement du recours à des soins infirmiers ou la nécessité de formation à l'auto-injection des patients traités jusqu'alors par traitement oral, ne peut être exclu.

En conséquence, REPATHA n'a pas fait la preuve de son impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments et dans l'attente des résultats de l'étude de morbi-mortalité, la Commission considère que le service médical rendu par REPATHA est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les indications :

« REPATHA est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote héréditaire et non héréditaire) 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 ».**

Dans l'attente des résultats de l'étude de morbi-mortalité, dans ces indications et aux posologies de l'AMM, la Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

▀ L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), est une maladie très rare et sévère, caractérisée par la présence, dès l'enfance de dépôts extravasculaires de cholestérol, de taux de LDL élevé (>3,30 g/L) et d'artériopathie. Les affections cardiovasculaires favorisées par ces dyslipidémies peuvent engager prématurément le pronostic vital par suite de complications.

▀ Chez les patients non contrôlés sous traitement bien conduit par statines à la dose maximale, l'ézétimibe peut être proposé ainsi que le lomitapide (LOJUXTA, non remboursable). L'efficacité de REPATHA en association à d'autres hypolipémiants (statines +/- autres hypolipémiants) a été démontrée uniquement en termes de réduction des paramètres biologiques (LDL-c). L'efficacité en termes de morbi-mortalité n'a pas été démontrée à ce jour.

Compte-tenu de la durée des études (< 2 ans), il persiste des incertitudes en termes de tolérance notamment en ce qui concerne :

- l'impact de réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude en cours) et sur le risque de diabète,
- le développement d'anticorps,
- les conséquences en termes de tolérance hépatique,

Ainsi, leur rapport efficacité / effets indésirables est important.

▀ Les spécialités REPATHA (evolocumab) entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

17 « Efficacité et efficacité des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines » HAS juillet 2010

► Il s'agit d'un traitement de dernière intention qui doit être réservé aux patients adultes et aux adolescents de plus de 12 ans présentant une HFHo, non contrôlée malgré des traitements hypolipémiants bien conduits à dose maximale, avec ou sans aphérèse, en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses.

► Il existe des alternatives disponibles.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique induit par l'hypercholestérolémie héréditaire homozygote est considéré comme faible compte tenu de la rareté de cette affection (prévalence : 1 cas par million).

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cette pathologie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies¹⁸.

Au vu des données disponibles portant sur 49 patients suivis à 12 semaines dans l'essai TESLA, l'efficacité de l'evolocumab n'a été démontrée que sur un critère intermédiaire (diminution importante du taux sérique de LDL-c de l'ordre de 32% à 12 semaines par rapport au placebo), l'impact de l'evolocumab sur la morbidité (événements cardiovasculaires) et sur la mortalité (cardiovasculaire et totale) n'est pas quantifiable.

Par ailleurs, aucune donnée versus comparateur actif (Ezetrol ou Lojuxta) n'est disponible.

De plus, l'impact sur la qualité de vie n'a pas été étudié et la durée des études réalisées ne permet pas d'apporter de réponse suffisante sur la tolérance à long terme du traitement.

Compte tenu du mode d'administration du produit par voie sous-cutanée, il est attendu un impact de REPATHA sur l'organisation des soins avec un accroissement du recours à des soins infirmiers ou la nécessité de formation à l'auto-injection des patients traités jusqu'alors par traitement oral.

En conséquence, au vu des données limitées disponibles et compte tenu de la rareté de la population concernée, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour REPATHA dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par REPATHA est important dans l'indication « REPATHA est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie héréditaire homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes ».

Dans cette indication et aux posologies de l'AMM, la Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

L'ajout de REPATHA à un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphérèses, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie héréditaire homozygote (HFHo) non contrôlée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).

¹⁸ Objectifs 69 et 72 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'actions national des AVC 2010-2014, Plan maladies rares.

010.3 Population cible

La population cible de REPATHA se limite aux patients de 12 ans et plus avec hypercholestérolémie familiale homozygote. L'incidence de ces hypercholestérolémies serait de 0,1 cas pour 100 000.

L'espérance de vie de ces patients étant inférieure à l'espérance de vie moyenne de la population, la population cible dans cette indication ne devrait pas dépasser une centaine de patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

La Commission souhaite que la prescription de REPATHA (evolcumab) soit réservée aux médecins spécialisés dans la prise en charge des maladies héréditaires des lipides.

► Demandes de données

La Commission réévaluera ce médicament notamment sur la base des résultats de l'étude de morbi-mortalité (Fourier).

Annexe :

ETUDE LAPLACE : répartition des patients en fonction du type de statines et la dose utilisée (5 cohorte)

