

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 juillet 2019

Date d'examen par la Commission : 15 mai 2019

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 juin 2019
a fait l'objet d'une audition le 17 juillet 2019.

alirocumab

PRALUENT 75 mg, solution injectable

B/1 stylo pré-rempli (CIP : 34009 300 343 6 1)

B/2 stylos pré-remplis (CIP : 34009 300 343 7 8)

B/6 stylos pré-remplis (CIP : 34009 550 123 6 8)

PRALUENT 150 mg, solution injectable

B/1 stylo pré-rempli (CIP : 34009 300 343 8 5)

B/2 stylos pré-remplis (CIP : 34009 300 343 9 2)

B/6 stylos pré-remplis (CIP : 34009 550 123 7 5)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	C10AX14 (Autres hypolipémiants)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) à l'exception des présentations en boîte de 6. Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée ¹	Chez les patients adultes avec un antécédent de syndrome coronarien aigu récent afin de réduire le risque cardiovasculaire lié à un taux de LDL-c ne pouvant être contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé par une statine à dose maximale tolérée associée à l'ézétimibe.

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

¹ Cette indication correspond à la demande de prise en charge du laboratoire, elle est plus restreinte que l'indication d'AMM : « *Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie : 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 :*

- *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. »*

SMR	<p>La Commission considère que le service médical rendu par PRALUENT <u>est important</u> uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par 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 comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.</p> <p>Le service médical rendu est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », incluant notamment PRALUENT 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 avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie autre qu'un antécédent de SCA récent, ou - les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou - les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée.
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES de la supériorité de PRALUENT en association à une statine versus statine seule en termes de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné de morbi-mortalité) dans une population sélectionnée, - la faible quantité d'effet observée sur le critère de jugement principal (différence absolue de 1,6%) et sur les différents critères de jugement secondaires hiérarchisés, - l'absence de bénéfice démontré sur la mortalité coronaire (5^{ème} critère secondaire hiérarchisé), et de l'absence de données robustes sur la mortalité cardiovasculaire (6^{ème} critère secondaire hiérarchisé) et la mortalité totale (7^{ème} critère secondaire hiérarchisé) du fait de l'interruption de la procédure hiérarchisée, - la courte durée de suivi des patients dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES (2,8 ans), <p>la Commission considère que l'ajout de PRALUENT à un traitement hypolipémiant optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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 comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.</p> <p><u>Dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie » (cf. SMR insuffisant) :</u> Sans objet.</p>
ISP	PRALUENT est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En l'absence de comparaison à l'ézétimibe, PRALUENT doit être utilisé en 3^{ème} intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (statine + ézétimibe) <u>uniquement</u> chez les 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 comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.</p> <p>Il est à noter que peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES (5%) ; ainsi, la place de l'alirocumab ne peut être établie dans cette population.</p> <p>La Commission souligne également le faible recul disponible, limité à 2,8 ans.</p> <p>Dans les autres situations, faute de donnée clinique, PRALUENT n'a pas de</p>

	place dans la stratégie thérapeutique.
Recommandations	<p>La Commission souhaite le maintien du statut de médicament d'exception pour PRALUENT.</p> <p>Elle alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment :</p> <ul style="list-style-type: none">- les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées,- les patients avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie autre qu'un antécédent de SCA récent,- les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée. <p>La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de PRALUENT lors de ses prochaines évaluations.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23/09/2015 Extension d'indication dans la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie : 11/03/2019 PRALUENT fait l'objet d'un PGR européen (cf. 09.2 Tolérance) et d'études PASS (cf. 09.5 Programme d'études).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint. Médicament d'exception
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C10 Agents modifiant les lipides C10A Agents modifiant les lipides non associés C10AX Autres agents modifiant les lipides C10AX14 Alirocumab

02 CONTEXTE

PRALUENT (alirocumab) est une immunoglobuline monoclonale humaine de type IgG1 qui, en se liant à la PCSK9² humaine circulante, empêche la liaison de PCSK9 aux récepteurs LDL présents à la surface de la cellule hépatique, évitant ainsi leur dégradation. L'augmentation des récepteurs LDL hépatiques se traduit par une réduction associée du LDL-c sérique.

Les spécialités PRALUENT possèdent plusieurs indications, seules ou en association, dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) et les dyslipidémies mixtes (prévention primaire) depuis 2015, et dans la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire) depuis 2019.

Il s'agit du deuxième inhibiteur de PCSK9 autorisé en France dans la prévention des maladies cardiovasculaires athéroscléreuses établies. L'evolocumab (REPATHA) est autorisé depuis mai 2018 et a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence en septembre 2018³.

Lors de son évaluation initiale en date du 20 avril 2016⁴, la Commission avait considéré que le SMR de PRALUENT était 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, du fait de l'absence de démonstration sur la morbi-mortalité. Dans son avis, la Commission avait précisé qu'elle réévaluerait ces spécialités au regard notamment de **l'étude ODYSSEY ESCAPE** réalisée chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par LDL-aphérèses, et avait souhaité disposer des résultats finaux de **l'étude de morbi-mortalité ODYSSEY OUTCOMES**.

² Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine type 9.

³ Avis de la commission de la Transparence du 5 septembre 2018 relatif à REPATHA. Disponible sur www.has-sante.fr

⁴ Avis de la commission de la Transparence du 20 avril 2016 relatif à PRALUENT. Disponible sur www.has-sante.fr

En mars 2017⁵, la Commission a examiné la nouvelle demande d'inscription de PRALUENT sur la base des résultats de **l'étude ODYSSEY ESCAPE dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote**, et a considéré que :

- le SMR de PRALUENT :
 - o était important en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse,
 - o restait insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres indications de l'AMM.
- l'ASMR de PRALUENT, en ajout d'un traitement hypolipémiant optimisé, était mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.

Dans son avis, la Commission avait réitéré son souhait de disposer des résultats finaux des études en cours, et notamment de ceux de **l'étude de morbi-mortalité ODYSSEY OUTCOMES** et de l'étude sur l'impact d'une réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives (demandée dans le cadre du PGR).

Une extension d'indication dans le traitement de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire) a été octroyée par la Commission Européenne le 11/03/2019 sur la base de l'étude ODYSSEY OUTCOMES : « 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 :

- 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 ».

Sur la base des résultats de cette étude, le laboratoire sollicite à présent **l'inscription de PRALUENT dans une sous-population de l'extension d'indication** : « patients adultes avec un antécédent de syndrome coronarien aigu récent pour réduire le risque cardiovasculaire lié à un taux de LDL cholestérol ne pouvant être contrôlé malgré un traitement hypolipémiant optimisé par statine à dose maximale tolérée associée à l'ézétimibe ».

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte

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.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

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 :

- **en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,**

⁵ Avis de la commission de la Transparence du 22 mars 2017 relatif à PRALUENT. Disponible sur www.has-sante.fr

- **seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.**

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

04 POSOLOGIE

« Posologie

Avant de débuter un traitement par PRALUENT, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie mixte doit être éliminée (par ex. syndrome néphrotique, hypothyroïdie).

La dose initiale habituelle de PRALUENT est de 75 mg administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines. Les patients qui nécessitent une diminution plus importante du taux de LDL-c (> 60 %) peuvent démarrer le traitement à la dose de 150 mg une fois toutes les 2 semaines ou 300 mg une fois toutes les 4 semaines (mensuellement) administrée par voie sous-cutanée.

La dose de PRALUENT peut être ajustée individuellement en fonction des caractéristiques du patient telles que son taux de LDL-c avant traitement, son objectif thérapeutique et sa réponse au traitement. Les paramètres lipidiques peuvent être évalués 4 à 8 semaines après l'instauration ou l'ajustement posologique du traitement, la posologie pouvant alors être ajustée en fonction des résultats (augmentation ou diminution de la dose le cas échéant). Si une réduction supplémentaire du cholestérol LDL est nécessaire chez les patients traités avec 75 mg toutes les 2 semaines ou 300 mg toutes les 4 semaines (mensuellement), la posologie peut être ajustée à la dose maximale de 150 mg toutes les 2 semaines.

En cas d'oubli d'une dose, le patient devra recevoir son injection dès que possible, puis reprendre le traitement selon le calendrier initial.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PRALUENT chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Poids corporel

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du poids des patients.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

PRALUENT est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras.

Pour administrer la dose de 300 mg, effectuer consécutivement deux injections de 150 mg sur deux sites d'injection différents.

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection.

PRALUENT ne doit pas être injecté dans des zones d'affections cutanées actives ou dans des zones lésées, telles qu'érythèmes solaires, éruptions cutanées, zones inflammatoires ou infectées. PRALUENT ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments injectables au même site d'injection.

Après une formation sur la bonne technique d'injection sous-cutanée par un professionnel de santé, le patient peut s'injecter lui-même PRALUENT ou un soignant ou un accompagnant peut le lui administrer.

Précautions à prendre avant la manipulation

PRALUENT doit être amené à température ambiante avant l'utilisation (voir rubrique 6.6).

Chaque stylo pré-rempli ou seringue pré-remplie est à usage unique exclusivement. »

05 BESOIN MEDICAL 6,7,8,9,10,11,12,13

Les maladies cardiovasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie et les dyslipidémies peuvent entraîner des complications cérébro- ou cardiovasculaires et conduire au décès des patients. Les maladies cardiovasculaires demeurent une des principales causes de morbidité et de mortalité, malgré l'amélioration de leur prise en charge.

La 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.

Prévention secondaire dans les maladies cardiovasculaires athéroscléreuses établies

Les patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (incluant un antécédent de SCA récent) présentent un risque élevé de subir de nouveaux événements cardiovasculaires, et sont d'emblée considérés à très haut risque cardiovasculaire. L'objectif thérapeutique chez ces patients est d'atteindre et de maintenir un taux de LDL-c < 70 mg/dl ou d'obtenir une réduction d'au moins 50% si la valeur initiale était comprise entre 70 et 135 mg/dl.

D'après les recommandations européennes^{8,11}, la prise en charge de la cholestérolémie chez ces patients repose en première intention sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation des graisses, exercice physique), la prise en charge des autres

⁶ 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.

⁷ HAS. Fiche mémo - Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février 2017

⁸ Catapano AL et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J.2016;37:2999-3058.

⁹ Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal.2016;37:2315-81.

¹⁰ Roffi M et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:267-315.

¹¹ Ibanez B et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal.2018;39 :119-77.

¹² Grundy SM et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology.2018;120.

¹³ Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J.2018;39:1131-43.

facteurs de risques cardiovasculaires (tabac, HTA, diabète...) et l'instauration précoce d'un traitement par une statine de forte intensité, sauf contre-indication, après l'événement de SCA et ce quel que soit le taux de LDL-c du patient. Si l'objectif de LDL-c n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine, il est préconisé d'associer l'ézétimibe à une statine. En cas de non atteinte du LDL-c cible malgré une statine à dose maximale tolérée et/ou ézétimibe, les inhibiteurs de PCSK9 peuvent être proposés en addition au traitement hypolipémiant (2^{ème} ou 3^{ème} intention). Le dernier Groupe de travail ESC/EAS¹³ recommande de considérer, sur la base des preuves disponibles (études FOURIER et SPIRE), les inhibiteurs de PCSK9 chez les patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse et dont le taux de LDL-c est substantiellement élevé malgré un traitement par une statine à dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe (2^{ème} ou 3^{ème} intention), ou par une incapacité à tolérer les doses appropriées d'au moins trois statines, en particulier s'il existe des d'indices supplémentaires de sévérité du risque. D'après les recommandations américaines¹¹, les inhibiteurs de PCSK9 peuvent être envisagés en prévention secondaire chez les patients restant non contrôlés (taux de LDL-c > 70 mg/dl) malgré un traitement hypolipémiant comprenant une statine à dose maximale tolérée et l'ézétimibe (3^{ème} intention).

A noter que dans son avis de 2018³, la Commission a considéré que l'evolocumab (REPATHA, autre inhibiteur de PCSK9) était un traitement de 3^{ème} intention en prévention secondaire, après un traitement par statine à une dose maximale tolérée associée à l'ézétimibe, chez des 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 et restants non contrôlés ($\geq 0,7$ g/L) - critères d'inclusion dans l'étude FOURIER - malgré le traitement hypolipémiant optimisé.

La Commission a également conclu à une absence de place de l'evolocumab seul ou en association à d'autres traitements hypolipémiants chez les autres patients en prévention secondaire, incluant ceux intolérants aux statines, pour faute de données cliniques. A noter que REPATHA n'est à ce jour pas pris en charge dans l'indication en prévention secondaire cardiovasculaire.

Conclusion sur la couverture du besoin médical

Le besoin médical est partiellement couvert en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires athéroscléreuses par les produits actuellement disponibles, les statines et l'ézétimibe, ainsi que par l'evolocumab qui a obtenu un avis favorable au remboursement mais qui n'est à ce jour pas pris en charge dans cette indication ; ces produits ont démontré une efficacité dans la prévention des événements cardiovasculaires. Néanmoins, certains patients sont intolérants aux statines ou restent non contrôlés malgré les traitements hypolipémiants disponibles.

Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments supplémentaires efficaces et bien tolérés dans la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires établies chez les patients restants non contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée, en complément des mesures hygiéno-diététiques.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRALUENT dans la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie sont les autres traitements hypolipémiants indiqués en prévention secondaire en association avec une statine +/- d'autres thérapies hypolipémiantes (2^{ème} intention et plus), ou en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines. Il s'agit de :

- EZETROL (ézétimibe) pour la 2^{ème} intention ;
- REPATHA (evolocumab) pour la 3^{ème} intention après un traitement bien conduit par statine + ézétimibe.

A noter que dans cette extension d'indication, les fibrates et la cholestyramine n'ont pas été retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents de PRALUENT étant donné qu'ils ne sont pas indiqués en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires, indication faisant l'objet de la présente évaluation¹⁴.

Le SCA regroupe deux entités cliniques (infarctus du myocarde et angor instable) :

- Chez les patients ayant un antécédent récent d'infarctus du myocarde et un taux de LDL-c non contrôlé malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant une statine à la dose maximale tolérée associée à de l'ézétimibe (3^{ème} intention), le seul comparateur cliniquement pertinent de PRALUENT est REPATHA (evolocumab).
- Chez les patients ayant un antécédent récent d'angor instable et un taux de LDL-c non contrôlé malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant une statine à la dose maximale tolérée associée à de l'ézétimibe (3^{ème} intention), il n'existe à ce jour pas de comparateur cliniquement pertinent à PRALUENT.

¹⁴ A noter que dans son avis de 2018, la Commission avait considéré les fibrates et la cholestyramine comme des comparateurs cliniquement pertinents de REPATHA, dans la mesure où son évaluation concernée également l'indication « Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémies mixtes ».

Tableau 1. Comparateurs de PRALUENT en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication de l'AMM	Date de l'avis SMR ASMR	Prise en charge
EZETROL (ézétimibe) MSD France	Non	<u>Prévention des événements cardiovasculaires</u> EZETROL est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine ou avec l'initiation concomitante d'une statine.	05/04/2017 (extension d'indication) SMR important chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA en complément d'un traitement en cours par simvastatine. SMR insuffisant chez les patients non prétraités par simvastatine. ASMR V dans la prise en charge des patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA en complément d'un traitement en cours par simvastatine.	Oui
REPATHA¹⁵ (evolocumab) Amgen SAS	Oui	<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 : - 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.	05/09/2018 (extension d'indication) SMR important en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients inclus dans l'étude FOURIER à savoir les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée. SMR insuffisant dans les autres populations des indications de l'AMM. ASMR V en association à un traitement hypolipémiant optimisé dans la prise en charge de 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.	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

¹⁵ Développement clinique concomitant à celui de PRALUENT.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

En prévention secondaire, des aphérèses des particules de LDL-c peuvent être envisagées en association aux médicaments hypolipémiants chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et ayant un taux de LDL-c > 2 g/L malgré une prise en charge médicamenteuse optimale⁶.

► Conclusion

Situations cliniques ayant obtenu un SMR suffisant :

En prévention secondaire :

- chez les patients avec antécédent récent d'infarctus du myocarde et un taux de LDL-c non contrôlé malgré un traitement hypolipémiant comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée + ézetimibe (3^{ème} intention), le comparateur cliniquement pertinent de PRALUENT est REPATHA (evolocumab). Compte tenu d'un développement concomitant, on ne dispose pas de donnée comparative entre ces médicaments.
- chez les patients ayant un antécédent récent d'angor instable et un taux de LDL-c non contrôlé malgré un traitement hypolipémiant comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée + ézetimibe (3^{ème} intention), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à PRALUENT.

Situations cliniques ayant obtenu un SMR insuffisant :

Selon la situation clinique (2^{ème} intention ou plus), les comparateurs cliniquement pertinents de PRALUENT sont EZETROL (ezetimibe) et REPATHA (evolocumab).

07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Autorisation de mise sur le marché

Pays	AMM	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Europe	Oui (03/2019)	Indication de l'AMM
Etats-Unis	Oui (04/2019)	PRALUENT is a PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) inhibitor antibody indicated: <ul style="list-style-type: none"> • to reduce the risk of myocardial infarction, stroke, and unstable angina requiring hospitalization in adults with established cardiovascular disease. (1.1) • as adjunct to diet, alone or in combination with other lipid-lowering therapies (e.g., statins, ezetimibe), for the treatment of adults with primary hyperlipidemia (including heterozygous familial hypercholesterolemia) to reduce low-density lipoprotein cholesterol LDL-C. (1.2)
Canada	En cours	-
Australie		
Suisse		
Japon		

► Prise en charge en Europe

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non	Populations
Allemagne	En cours	-
Angleterre/ Pays de Galles	Oui (06/05/2016)	PRALUENT est remboursé chez les patients HFHe en prévention secondaire avec un taux de LDL-c >3,5 mmol/l (1,35 g/L) ou présentant un très haut risque cardiovasculaire avec un taux de LDL-c >3,5 mmol/l (1,35 g/L).
Autriche	Oui (23/05/2016)	PRALUENT est remboursé en prévention secondaire en cas de taux de LDL-C >1,00 g/L malgré un traitement hypolipémiant la dose maximale tolérée (statine +

		ézétimibe) ou si intolérance aux statines (myalgie avec créatine kinase >5 fois la limite supérieure de la normale). Le traitement doit être initié dans un des établissements définis par le "National Sick Fund". Le traitement doit faire l'objet d'une surveillance pendant 3 mois après l'initiation. Le traitement doit être continué uniquement si le taux de LDL-C peut être réduit à une valeur < 0,70 g/L ou de plus de 40% par rapport au taux initial.
Belgique	En cours	-
Croatie	Oui (08/08/2018)	PRALUENT est remboursé chez les patients HFHe en prévention secondaire avec un taux de LDL-c >3,6 mmol/l malgré un traitement à dose maximale tolérée de statine (40 mg rosuvastatine/80 mg atorvastatine) associé à l'ézétimibe (10 mg). Selon les recommandations de spécialistes en cardiologie, endocrinologie et médecine interne : les patients avec un événement de SCA récent (<12 mois) et un taux de LDL-c >3,6 mmol/l malgré un traitement à dose maximale tolérée de statine (40 mg rosuvastatine/80 mg atorvastatine) associé à l'ézétimibe (10 mg).
Danemark	Oui (01/03/2017)	PRALUENT est remboursé dans la population présentant des facteurs de risque tels que décrits par le RADS (recommandations scientifiques danoises). Ceci inclus les patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (primaire ou secondaire) ou une maladie cardiovasculaire.
Ecosse	Oui (05/07/2016)	PRALUENT est remboursé chez les patients : - HFHe en prévention secondaire avec un taux de LDL-c \geq 3,5 mmol/l, - à haut risque du fait d'événements cardiovasculaires antérieurs associés à un taux de LDL-c \geq 4,0 mmol/l, OU - présentant une maladie récurrente/polyvasculaire et un taux de LDL-c \geq 3,5 mmol/l.
Espagne	Oui (03/03/2016)	PRALUENT est remboursé chez les patients : - Patients en prévention secondaire (maladie cardiaque ischémique, AVC ischémique ou maladie artérielle périphérique) non contrôlée malgré un traitement hypolipémiant à la dose maximale tolérée (LDL-C >1,00 g/L), - l'un des 2 groupes précédents de patients qui ne tolèrent pas les statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées et dont le LDL-C est supérieur à 1 g/L.
Estonie	En cours	-
Finlande	En cours	-
Grèce	Oui (02/2017)	PRALUENT est remboursé chez les patients en prévention secondaire (IDM, angioplastie ou pontage coronarien, AVC ischémique) avec un taux de LDL > 1g/l malgré un traitement par statine à la dose maximale tolérée + ézétimibe.
Irlande	En cours	-
Italie	Oui (06/03/2017)	PRALUENT est remboursé en prévention secondaire pour les patients HFHe (score DLCN \geq 8) OU une hypercholestérolémie non familiale, OU une dyslipidémie mixte avec au moins l'un des caractéristiques suivantes : coronaropathie, OU maladie neuro-vasculaire, OU maladie artérielle périphérique OU diabète + hypertension OU diabète et tabagique OU diabète + complications (néphropathie, rétinopathie), ET avec 3 mesures du taux de LDL-c >1,00 g/L malgré au moins 6 mois de traitement à la dose maximale tolérée d'une statine de forte intensité + ézétimibe OU par ézétimibe seul chez les patients intolérants aux statines.
Norvège	Oui (05/2017)	Le remboursement est autorisé chez les patients présentant une athérosclérose établie, HFHe (primaire ou secondaire) et chez les patients éligibles à une apherèse. Les patients doivent avoir un taux de LDL-C \geq 4 mmol/l (1,55 g/L) malgré un traitement à dose maximale tolérée de statine et/ou ézétimibe.
Pays-Bas	Oui (01/06/2016)	PRALUENT est remboursé dans le cadre du traitement de l'hypercholestérolémie chez des patients à haut risque, si un traitement par statine + ézétimibe à dose maximale tolérée n'est pas suffisant. Les patients à haut risque sont définis de la façon suivante (pas de seuil de taux de LDL-C) : HFHe, OU au moins 2 événements cardiovasculaires OU diabète de type II associé à un événement cardiovasculaire OU événement cardiovasculaire avec intolérance documentée aux statines (3 statines testées, basée sur les critères définis par le consensus EAS/ESC).
Portugal	Non	-
République Tchèque	Oui (11/05/2018)	PRALUENT est remboursé chez les patients HFHe et qui, malgré un traitement à dose maximale tolérée de statine et d'ézétimibe (conditions similaires à REPATHA) ont un taux de LDL-C \geq 1,15 g/L en prévention secondaire (tous patients à très haut risque, i.e. post-SCA, coronaropathie, maladie artérielle périphérique ou AVC).
Roumanie	En cours	-
Slovénie	Oui (01/03/2017)	PRALUENT est remboursé en prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire : 1) Si, malgré une adaptation du mode de vie associée à un traitement à dose maximale tolérée par statine de forte intensité et ézétimibe, le taux de LDL-C est

		<p>>4,0 mmol/l</p> <p>2) en cas de progression documentée de l'athérosclérose malgré une adaptation du mode de vie associée à un traitement à dose maximale tolérée par statine de forte intensité et ézétimibe, le taux de LDL-C reste >3,6 mmol/l</p> <p>3) en cas d'intolérance documentée à au moins 2 statines et un taux de LDL-C au-dessus de l'objectif,</p> <p>4) en cas de taux de Lp(a) >1 000 mg/l (>150 nmol/l) avec une progression documentée de l'athérosclérose, même si le taux de LDL-C est contrôlé et en dessous de l'objectif.</p>
Suède	Oui (26/01/2017)	PRALUENT est remboursé chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde et pour lesquels le taux de LDL-c est ≥4,0 mmol/l (1,55 g/L) de façon persistante, malgré un traitement à dose maximale de statine et d'ézétimibe.
Suisse	Oui (07/2017)	PRALUENT est remboursé en prévention secondaire chez les patients HFHe avec un taux de LDL-C >3,5 mmol/l (1,35 g/L).

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	20 avril 2016
Indication	<p>Inscription</p> <p>« 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 :</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 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. <p>L'effet de PRALUENT sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »</p>
SMR	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 PRALUENT <u>est insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale, dans les indications de l'AMM.
Etudes demandées	La Commission souhaite réévaluer PRALUENT sur la base des résultats finaux de l'étude ODYSSEY ESCAPE dans la population des patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygotes éligibles à l'aphérese. La Commission souhaite, de plus, disposer des résultats finaux des études actuellement en cours et notamment ceux de l'étude de morbi-mortalité (ODYSSEY OUTCOMES) et de l'étude sur l'impact d'une réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude LTS14580 demandée dans le cadre du PGR) en cours.

Date de l'avis (motif de la demande)	22 mars 2017
Indication	<p>Inscription (2^{ème} demande)</p> <p>« 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 :</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 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. <p>L'effet de PRALUENT sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »</p>

SMR	La Commission considère que le service médical rendu par PRALUENT en association avec une statine <u>est important</u> en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérese. Il <u>reste insuffisant</u> pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les autres indications de l'AMM.
ASMR	Compte tenu de : <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'efficacité de PRALUENT, en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c) et de réduction de la fréquence des aphéreses, chez des patients en LDL-aphérese, - l'absence de démonstration d'un effet de l'alirocumab sur la morbi-mortalité (étude en cours), - des incertitudes en termes de tolérance, notamment du fait de la durée courte des études (maximum 78 semaines), qui ne permettent pas d'apprécier l'effet même à moyen terme de ce médicament, l'ajout de PRALUENT à un traitement hypolipémiant optimisé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) à la prise en charge de patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérese.
Etudes demandées	La Commission rappelle qu'elle souhaite, disposer des résultats finaux des études actuellement en cours et notamment ceux de l'étude de morbi-mortalité (ODYSSEY OUTCOMES) dès que ceux-ci seront disponibles et de l'étude sur l'impact d'une réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude demandée dans le cadre du PGR) en cours.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Rappel des données des avis antérieurs

► Avis d'inscription du 20 avril 2016

L'analyse de l'efficacité et la tolérance de PRALUENT a reposé sur 7 études randomisées, en double aveugle, comparatives versus placebo ou comparateur actif (ézétimibe), dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'alirocumab en termes de réduction du taux de LDL-c à 24 semaines par rapport au placebo ou à l'ézétimibe. Elles ont été réalisées dans 3 populations différentes : hypercholestérolémies familiales hétérozygotes non contrôlées par statines à doses maximales tolérées avec ou sans autre traitement hypolipémiants, patients à très haut risque cardiovasculaire non contrôlées par statines à doses maximales tolérées et patients présentant une intolérance aux statines, traités ou non par un autre traitement hypolipémiant.

Seul un rappel des résultats des études réalisées dans la population de patients à très haut risque cardiovasculaire (antécédents de maladie coronaire ou à risque cardiovasculaire équivalent) non contrôlées par statines à doses maximales tolérées, sera présenté dans cet avis.

« Dans l'étude de phase III COMBO I, randomisée en double aveugle, réalisée chez 311 patients, après 24 semaines de traitement une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg versus placebo : -48,2 % (1,9) dans le groupe alirocumab versus -2,2% (2,7) dans le groupe placebo, différence -45,9 % (3,3), p<0,0001. L'objectif cible de 0,7 g/l (critère de jugement secondaire) a été atteint par 75% des patients du groupe alirocumab et 9% du groupe placebo, OR 38,5 [16,5 ; 89,8], p<0,0001.

Dans l'étude de phase III COMBO II, randomisée en double aveugle, réalisée chez 720 patients, après 24 semaines de traitement une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg versus ézétimibe : -47,7 % (1,6) dans le groupe alirocumab versus -18% (2,2) dans le groupe ézétimibe, différence -29,7 % (2,7),

p<0,0001. L'objectif cible de 0,7 g/l (critère de jugement secondaire) a été atteint par 77% des patients du groupe alirocumab et 45,6% du groupe ézétimibe, OR 5,4 [3,7 ; 7,9], p<0,0001. »

« Discussion :

L'efficacité de l'alirocumab (PRALUENT) 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'alirocumab en termes de morbi-mortalité. Ces données seront disponibles fin 2017.

Des études spécifiques ont été réalisées chez des patients à haut risque cardiovasculaire. De même, dans la majorité de ces études, l'alirocumab a été administré en association aux statines, chez des patients non contrôlés malgré un traitement par statines à doses maximale tolérées.

Il est à noter que peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les études (7,5%) ; ainsi, l'efficacité et la tolérance de l'alirocumab ne peut être établie dans cette population.

On peut regretter l'absence de donnée versus ézétimibe chez les patients non contrôlés par des doses maximales tolérées de statines chez les patients avec HFHe.

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-cc 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. »

Conclusion de la Commission :

SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

09.2 Nouvelles données d'efficacité : étude ODYSSEY OUTCOMES

La demande d'inscription dans une sous-population de l'extension d'indication repose sur une étude de phase III (ODYSSEY OUTCOMES), randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'alirocumab en termes de morbi-mortalité et la tolérance, en association à un traitement hypolipémiant de fond, chez des patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, ayant un antécédent récent de SCA (≤ 1 an) et un taux de LDL-c non contrôlés malgré un traitement stable par statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autre thérapies hypolipémiants (**prévention secondaire**).

Etude ODYSSEY OUTCOMES ¹⁶	
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité , randomisée, en double aveugle, multicentrique, comparative versus placebo.
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité de l'alirocumab versus placebo sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant présenté un SCA 4 à 52 semaines avant la randomisation et traités par une statine de forte intensité ou à la dose maximale tolérée avec ou sans autre traitement hypolipémiant.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 11/10/2012 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 23/01/2018 Etude conduite dans 1 387 centres dans 57 pays (dont 22 centres en France ayant inclus 185 patients)
Critères d'inclusion	- Hospitalisation pour un SCA (IDM avec/sans élévation du segment ST ou angor instable à haut risque) , définie par la présence de symptômes ischémiques irréguliers survenant au repos ou lors d'un exercice minime au cours des 72 heures d'une hospitalisation non prévue pour maladie coronarienne obstructive supposée ou

¹⁶ Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018.

	<p>démontrée <u>et</u> par la présence d'au moins 1 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Taux élevés de biomarqueurs cardiaques ; ○ Présence des deux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modifications de l'ECG au repos correspondant à une ischémie ou à un infarctus ; ▪ Preuves supplémentaires de maladie coronarienne obstructive (preuve nouvelle ou présumée d'ischémie ou d'infarctus du myocarde par imagerie de perfusion, anomalie nouvelle ou présumée de mobilité de la paroi antérolatérale, preuve actuelle d'au moins une sténose \geq 70% de l'artère coronaire épicaudique par coronarographie, nécessité de revascularisation liée au SCA). <p>- Contrôle inadéquat des taux de lipides lors de la visite qualificative malgré un traitement hypolipémiant de fond¹⁷ stable depuis \geq 2 semaines, défini par <u>au moins un</u> des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ LDL-c \geq 70 mg/dl ; ○ Apo B \geq 80 mg/dl ; ○ non-HDL-c \geq 100 mg/dl.
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Age < 40 ans. - Hypertension non contrôlée (PAS > 180 mmHg ou PAD > 110 mmHg) à la V3. - Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA III ou IV persistant malgré traitement, ou si mesurée, dernière FEVG connue < 25%. - Antécédent d'AVC hémorragique. - Antécédent de traitement par alirocumab ou par un autre anticorps monoclonal anti-PCSK9. - Résultats biologiques lors de la randomisation (V3) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Taux de triglycérides > 400 mg/dl. ○ Test de grossesse sérique ou urinaire positif chez des femmes en âge de procréer. ○ DFG estimé < 30 ml/min selon l'équation MDRD. ○ Infection par VHB ou VHC. ○ ALAT ou ASAT > 3 fois la limite normale supérieure. ○ CPK > 3 fois la limite normale supérieure. - Pour l'entrée dans la phase de traitement (randomisation) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Patients présentant un taux de LDL-c < 70 mg/dl + d'Apo B < 80 mg/dl + de non-HDL-c < 100 mg/dl lors de la V2. ○ SCA initial survenu moins de 4 semaines ou plus de 52 semaines (+ 5 jours) avant la visite de randomisation (V3). ○ Traitement hypolipémiant non stabilisé pendant au moins 2 semaines avant la V2. ○ Traitement par fibrates (autre que le fénofibrate ou l'acide fénofibrique) durant la période de « run-in ». ○ Nouveau SCA au cours des 2 semaines précédant la randomisation (V3). ○ Revascularisation coronarienne par PCI ou CABG prévue après la randomisation et/ou effectuée dans les 2 semaines avant la randomisation. - Antécédents connus de maladie nerveuse active (amendement au protocole pour la France).
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude comportait deux phases : une phase de « run-in » (avant randomisation) et une phase de traitement en aveugle. La durée totale prévue de l'étude était d'environ 5 ans.</p> <p><u>Phase de « run-in » (2 à 16 semaines + 5 jours)</u> Cette phase comportait 3 visites : une visite de sélection (V1), une visite de qualification (V2) et une visite de randomisation (V3) pour l'entrée dans la phase de traitement. Elle pouvait commencer entre le jour du SCA initial et jusqu'à 50 semaines après celui-ci ; avec une randomisation au plus tôt 4 semaines et au plus tard 52 semaines (+ 5 jours) après le SCA initial.</p> <p>Les objectifs de cette phase étaient de s'assurer que :</p>

¹⁷ Le traitement hypolipémiant de fond correspondait à une **statine de forte intensité à dose élevée (atorvastatine 40 ou 80 mg ou rosuvastatine 20 ou 40 mg)** ou, en cas d'intolérance, à **l'une de ces statines à la dose maximale tolérée**, avec ou sans autres traitements hypolipémiants autre qu'une statine à la discrétion de l'investigateur pour optimiser le traitement. Les patients présentant une intolérance documentée aux statines, et pour lesquels d'autres traitements hypolipémiants autres qu'une statine étaient autorisés pendant la phase de « run-in », pouvaient être randomisés dans l'étude sans traitement de fond par statines. **Le traitement hypolipémiant devait être stable et bien toléré depuis au moins 2 semaines avant la qualification dans l'étude.**

- les patients étaient sous régime et recevaient un traitement hypolipémiant de fond stable avant la V2 (cf. critères d'inclusion/d'exclusion),
- les critères lipidiques d'inclusion étaient satisfaits à la V2 (en laboratoire central) après au moins 2 semaines de thérapie hypolipémiante stable,
- les patients avaient été formés au moins 2 fois à l'auto-administration des injections du traitement à l'étude,

avant l'inclusion effective du patient.

Lorsqu'une intervention coronaire percutanée et/ou un pontage coronarien était réalisé durant cette période, la randomisation devait être programmée de manière à prévoir un intervalle minimal de 2 semaines entre l'intervention coronarienne et la V3.

A l'issue de cette phase, seuls les patients dont le taux de LDL-c restait ≥ 70 mg/dl ou le taux de non-HDL-C ≥ 100 mg/dl ou le taux d'ApoB ≥ 80 mg/dl malgré le traitement hypolipémiant de fond stable étaient randomisés dans la phase de traitement.

Phase de traitement

La phase de traitement était définie comme l'intervalle entre l'injection de la première dose et la dernière dose de traitement injectée en double aveugle + 21 jours. Pour les patients randomisés dans le groupe alirocumab et passés sous placebo en raison de 2 taux consécutifs de LDL-c < 15 mg/dl (espacés d'au moins 21 jours), seules les injections d'alirocumab étaient considérées comme des injections en double-aveugle et étaient prises en compte dans les analyses.

La fin de l'étude (date commune de fin d'étude) était prévue après qu'un minimum de 1 613 patients ait présenté un événement cardiovasculaire du critère de jugement principal ou après que tous les patients survivants aient un suivi ≥ 24 mois (exceptée en Chine), selon la dernière de ces éventualités (amendement au protocole du 16/04/2015).

Les patients ont été randomisés (1 :1) dans la phase de traitement pour recevoir :

- **Groupe alirocumab** : alirocumab par voie SC à la posologie initiale de 75 mg toutes les 2 semaines (Q2W). Pour les patients n'atteignant pas le taux cible de LDL-c < 50 mg/dl¹⁸ après un ou deux mois (V4 ou V5), la dose était augmentée à 150 mg Q2W au 2^{ème} ou 4^{ème} mois (V5 ou V6). Pour les autres patients, la dose était maintenue à 75 mg Q2W. Lors des visites ultérieures, des ajustements en aveugle étaient prévus au protocole (cf. ci-dessous).
- **Groupe placebo** : placebo Q2W par voie SC.

Les deux groupes de traitements étaient en ajout du traitement hypolipémiant de fond à l'inclusion¹⁷.

Ajustements posologiques de l'alirocumab au cours du suivi :

Le traitement par alirocumab pouvait être ajusté dans l'objectif d'atteindre un **taux de LDL-c entre 30 et 50 mg/dl** :

- chez les patients recevant une posologie de 150 mg Q2W et présentant 2 mesures consécutives de LDL-c < 25 mg/dl, la posologie était réduite à 75 mg Q2W à la visite suivante et une surveillance de la sécurité était mise en place.
- chez les patients recevant une posologie de 75 mg Q2W et présentant 2 mesures consécutives de :
 - o LDL-c ≥ 15 et < 25 mg/dl, la dose était maintenue et une surveillance additionnelle de sécurité était mise en place;
 - o LDL-c < 15 mg/dl, l'alirocumab était arrêté à la visite suivante et remplacé par des injections en aveugle de placebo, et une surveillance de la sécurité était mise en place.

Facteurs de stratification à la randomisation : pays

Traitements hypolipémiant concomitants :

Au cours de la phase de « run-in », tous les traitements hypolipémiants étaient autorisés (ézétimibe, cholestyramine, acides gras oméga-3...) **à l'exception des fibrates autres que le fénofibrate et l'acide fénofibrique et des statines autres que l'atorvastatine et la rosuvastatine.**

Traitements étudiés

¹⁸ Ce seuil de LDL-c est plus restrictif que celui recommandé de 70 mg/dl.

	Après la randomisation, le traitement hypolipémiant de fond devait rester stable et être poursuivi tant qu'il restait bien toléré. Si une intolérance significative survenait au cours de l'étude, le protocole permettait de diminuer la dose d'atorvastatine ou de rosuvastatine, de remplacer l'atorvastatine par la rosuvastatine ou inversement. Si l'intolérance persistait à la dose la plus faible d'atorvastatine <u>et</u> de rosuvastatine, le protocole prévoyait d'utiliser d'autres statines ou d'autres traitements hypolipémiants autre qu'une statine.
Critère de jugement principal	Délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur, confirmé en aveugle par un comité d'adjudication indépendant, incluant : décès d'origine coronaire¹⁹ (y compris les causes indéterminées), IDM non fatal, AVC ischémique fatal ou non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation²⁰.
Principaux critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés, confirmés en aveugle par un comité d'adjudication indépendant :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Délai de survenue du premier événement coronarien parmi les événements coronariens majeurs (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal), les hospitalisations pour angor instable et les revascularisations coronaires pour ischémie myocardique. 2. Délai de survenue du premier événement coronarien majeur (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal). 3. Délai de survenue du premier événement cardiovasculaire parmi les événements coronariens non fatals, les décès d'origine cardiovasculaire et les AVC ischémiques non fatals. 4. Délai de survenue du premier événement parmi les décès toutes causes, les IDM non fatals et les AVC ischémiques non fatals. 5. Délai de survenue de décès d'origine coronaire²¹. 6. Délai de survenue de décès d'origine cardiovasculaire²¹. 7. Délai de survenue de décès toutes causes confondues. <p><u>Autres critères de jugement secondaires d'efficacité non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai de survenue des différents composants du critère de jugement principal pris en compte individuellement (IDM non fatal, AVC ischémique fatal ou non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation). - Délai de survenue d'une procédure de revascularisation coronaire pour ischémie myocardique. - Délai de survenue d'une insuffisance cardiaque congestive nécessitant une hospitalisation. <p>Conformément au plan d'analyse statistique ces critères ont été analysés sans correction pour multiplicité et à titre exploratoire. Ils ne seront pas détaillés dans cet avis.</p> <p><u>Qualité de vie</u> (autre critère secondaire d'efficacité) : Evaluation de la qualité de vie, mesurée à l'aide du questionnaire EQ-5D²².</p>

¹⁹ Incluant les décès secondaires à un IDM, une mort subite, une insuffisance cardiaque, une complication d'une procédure de revascularisation coronaire réalisée à la suite de symptômes, une progression de la maladie coronarienne, ou une nouvelle ischémie myocardique où la cause du décès était clairement liée à la procédure, et incluant les décès non observés et inattendus, les autres décès ne pouvant être attribués définitivement à une cause non vasculaire.

²⁰ Le diagnostic d'angor instable a été défini comme la présence des 3 critères suivants :

- Admission à l'hôpital ou aux urgences avec des symptômes présumés liés à une ischémie myocardique, avec un rythme accéléré au cours des dernières 48h et/ou une gêne thoracique prolongée (≥ 20 min) au repos.
- Découverte d'un haut risque à l'ECG, correspondant à une ischémie ou un infarctus (ou présumé nouveau si aucun ECG préalable n'est disponible).
- Preuve actuelle évidente de maladie coronarienne significative à l'angiographie, démontrée par : la nécessité d'une revascularisation coronaire par PCI ou CABG (sauf celles réalisées pour traiter seulement des lésions de re-sténose au site antérieur de PCI) ou la preuve angiographique d'au moins une sténose coronaire épicaudique significative (≥ 70%) non due à une re-sténose u site antérieur de PCI).

²¹ Critères de jugement secondaires ajoutés dans la procédure hiérarchique par amendement au protocole.

²² Le questionnaire EQ-5D est une échelle mesurant la qualité de vie liée à la santé en fonction de 5 dimensions : mobilité, autonomie, activités habituelles, douleur/inconfort et anxiété/dépression. Chaque dimension est notée en 3 niveaux de gravité ordinaires. Le score final quantifie l'état de santé de -0,594 « graves problèmes » à 1 « pas de problème ».

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le calcul du nombre de sujets nécessaire, basé sur le critère composite de jugement principal, reposait sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une incidence du critère de jugement principal composite de 3,8% à 12 mois, 6,4% à 24 mois, 9,0% à 36 mois et de 11,4% à 48 mois dans le groupe placebo, - une réduction du risque d'événement de 15% sous alirocumab par rapport au placebo (HR=0,85) avec un test de log-rank avec un niveau de signification unilatéral de 2,5% (0,01% lors de la deuxième analyse intermédiaire et 2,49% lors de l'analyse finale), - la réalisation de deux analyses intermédiaires, - un taux de perdus de vue à 24 mois de 1% dans les deux groupes. <p>Sur la base de ces hypothèses, il a été déterminé que 1 613 événements étaient nécessaires pour démontrer la supériorité de l'alirocumab par rapport au placebo avec une puissance de 90%. Pour atteindre les 1 613 événements, la taille d'échantillon initialement estimée était de 18 000 patients (9 000 dans chaque groupe) randomisés sur une période d'environ 40 mois. Pour répondre à la demande des autorités réglementaires chinoises de randomiser au moins 600 patients en Chine (amendement au protocole), la taille finale de l'échantillon a été augmentée à 18 600 patients.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Deux analyses intermédiaires prévues ont été réalisées lorsque environ 50% (analyse de futilité) et 75% (analyse de futilité et d'efficacité) des 1 613 événements prévus pour l'analyse finale étaient survenus. L'étude s'est poursuivie jusqu'à l'analyse finale prévue au protocole.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</u></p> <p>Les analyses des critères de jugement d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT incluant tous les événements (y compris ceux survenant après l'arrêt du traitement) survenus entre la randomisation et la date commune de fin d'étude.</p> <p>L'analyse sur le critère de jugement principal a été réalisée à l'aide d'un test log-rank stratifié par région géographique (et non par pays en raison du faible nombre de patients sans chaque sous-groupe), avec un risque alpha bilatéral de 0,0498 afin de prendre en compte les deux analyses intermédiaires réalisées. Les hazard ratios (HR) et les intervalles de confiance de 95,02% ont été estimés à partir d'un modèle de Cox stratifié par région géographique. Conformément au protocole, des tests successifs ont été réalisés pour comparer l'alirocumab au placebo selon <u>un ordre hiérarchique prédéfini</u> jusqu'à ce que la significativité ne soit plus atteinte. Les méthodes statistiques utilisées pour l'analyse des critères de jugement secondaires étaient les mêmes que celles employées pour l'analyse du critère de jugement principal. Si le test était significatif sur le critère de jugement principal pour l'alirocumab dans la population ITT, les critères secondaires étaient testés de manière hiérarchique, à un risque alpha unilatéral de 0,0249 selon l'ordre mentionné au-dessus (cf. critères secondaires de jugement).</p> <p>Des analyses de sensibilité pour les analyses principales et secondaires étaient prévues au protocole sans ajustement du risque alpha.</p> <p>Diverses analyses descriptives (sans ajustement sur le risque α) en sous-groupes prédéfinies ont été réalisées sur le critère de jugement principal, comprenant notamment : âge, sexe, délai entre le SCA initial et la randomisation, statine reçue lors de la randomisation, statut diabétique, taux de LDL-c (< 80 mg/dL, \geq 80 et < 100 mg/dL, \geq 100 mg/dL), type de SCA initial et antécédents d'AVC.</p> <p>Compte tenu de l'absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha, ces résultats ne seront pas présentés dans cet avis.</p> <p><u>Analyse de la tolérance :</u></p> <p>L'analyse de la tolérance est à visée descriptive.</p> <p>Les événements indésirables (EI) survenus au cours du traitement étaient définis comme ceux survenus entre la première dose de traitement administrée en double-aveugle et la dernière dose du traitement actif administrée en double-aveugle + 70 jours (phase de traitement + phase post-traitement). Tout événement correspondant aux critères de jugement d'efficacité n'était pas considéré comme un EI, sauf si l'investigateur considérait cet événement comme inattendu au regard de la maladie sous-jacente ou lorsque la cause d'un décès ne pouvait être déterminée, cas dans lesquels le décès devait être rapporté comme un EI grave. Tout événement cardiovasculaire des critères d'efficacité jugé par l'investigateur comme non-ischémique ou non-cérébrovasculaire devait être rapporté comme EI.</p>

Populations d'analyse :

- **Population ITT** : tous les patients randomisés.
- **Population de tolérance** : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose ou une partie d'une dose du traitement à l'étude.
- **Population d'anticorps anti-alirocumab** : population de tolérance avec une valeur basale et au moins une valeur ultérieure à la première injection du traitement.

Amendements au protocole : 11 amendements (4 amendements globaux s'appliquant à tous les patients et 7 locaux ne s'appliquant qu'aux patients dans des pays spécifiques), dont :

- Amendement 2 du 01/03/2013 (France) : ajout du critère d'exclusion « antécédents connus de maladie du nerf optique actif » à la demande des Autorités.
- Amendement 6 du 05/12/2013 (global) : mise à jour des critères d'efficacité²³, clarification de certains critères d'inclusion/exclusion, clarification de la phase de « run-in »²⁴, clarifications de la surveillance des lipides et du traitement hypolipémiant de fond post-randomisation, clarification dans la section tolérance (EI grave) et ajout d'une analyse des événements cardiovasculaires d'intérêt liés à la maladie artérielle périphérique et aux événements thromboemboliques veineux.
- Amendement 8 du 16/04/2015 (global) : considération des événements neurologiques et neurocognitifs comme des événements indésirables d'intérêt particulier, modification de la taille de l'échantillon (inclusion de patients chinois) et modification de la définition de la date commune de fin d'étude.
- Amendement 11 du 25/02/2016 (global) : rationalisation des exigences de la fin de l'étude (une visite finale devait être effectuée par tous les patients randomisés à la fin de l'étude et dans les 30 jours suivant la date de fin d'étude commune, et retrait du suivi prévu 8 semaines après cette visite pour les patients encore sous traitement).

Deux comités à l'aveugle indépendants supplémentaires ont été mis en place après le début de l'étude : le panel d'experts neurocognitifs le 25/09/2015 et le panel d'experts sur le diabète le 07/09/2016.

Le plan d'analyse statistique a été modifié le 11 octobre 2017 pour inclure la mortalité coronaire et la mortalité cardiovasculaire dans la procédure hiérarchisée.

Résultats

Population analysée

La date de fin d'étude pour l'analyse principale a été le 11 novembre 2017, soit 2 ans après la randomisation du dernier patient dans des pays autres que la Chine.

Sur les 35 437 patients sélectionnés, 18 924 patients ont été randomisés et inclus dans la population ITT (9 462 patients dans chaque groupe de traitement). Parmi eux, 97 patients ont été randomisés après une seconde sélection comme prévue par l'amendement 6 du protocole.

Les 16 513 patients restants (47%) n'ont pas été randomisés en raison notamment des critères lipidiques d'exclusion²⁵ (34%) ou du retrait du consentement du patient pendant la période de sélection (6%).

Parmi les 18 924 patients randomisés, 30 n'ont pas reçu le traitement à l'étude et ont été exclus de la population de tolérance : 11 du groupe alirocumab (0,1%) et 19 du groupe placebo (0,2%).

A la date de l'analyse finale, 78% des patients du groupe alirocumab et 84% des patients du groupe placebo avait terminé la phase de traitement en double aveugle.

Tableau 2. Etude ODYSSEY OUTCOMES - Effectifs des patients selon les populations d'analyse

²³ Remplacement du critère de jugement secondaire « hospitalisation pour une procédure de revascularisation coronaire imprévue » par « procédure de revascularisation coronarienne pour ischémie myocardique ». La définition de ce critère n'a pas été modifiée.

²⁴ Les patients ne satisfaisant pas les critères d'inclusion lipidiques à la V2 avec une dose de statine donnée, ne pouvaient être resoumis à une sélection avec la même statine à la même dose. Une nouvelle sélection était possible que si une intolérance aux statines était apparue par la suite et que le traitement par statine avait été modifié.

²⁵ LDL-c <70 mg/dl + ApoB <80 mg/dl + non HDL-c <100 mg/dl lors de la visite qualificative.

Populations analysées	Alirocumab	Placebo	Total
Patients randomisés (ITT), N	9 462	9 462	18 924
Population de tolérance, n (%)	9 451 (99,9)	9 443 (99,8)	18 894 (99,8)
Population d'anticorps anti-alirocumab, n (%)	9 091 (96,1)	9 097 (96,1)	18 188 (96,1)

► Arrêt de traitement

Au total, 19% des patients ont interrompu prématurément le traitement : 22% dans le groupe alirocumab et 16% dans le groupe placebo. Les principaux motifs d'arrêt ont été : taux de LDL-c < 15 mg/dl lors de 2 mesures consécutives (8% sous alirocumab ; comme prévu au protocole ces patients sont passés à un traitement par placebo), non-respect du protocole (5%), survenue d'un événement indésirable (4%), autre motif (6%). Le nombre de patients perdus de vue a été faible dans les deux groupes (9 patients du groupe alirocumab et 14 du groupe placebo).

Environ 2% des patients sont sortis de l'étude (171 patients sous placebo et 149 sous alirocumab) ; notamment en raison du décès du patients (3%) et de la non volonté du patient à continuer l'étude (1%).

► Caractéristiques des patients (population ITT)

L'âge moyen des patients était de $58,6 \pm 9,3$ ans (39 à 92 ans). Environ 27% des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 5% avaient plus de 75 ans. La majorité était des hommes (75%) et d'origine caucasienne (79%) ; 13% des patients étaient asiatiques et 2,5% étaient noirs ou afro-américains. L'IMC moyen était de $28,5 \pm 4,9$ kg/m² (13 à 82 kg/m²), avec 33% des patients présentant un IMC ≥ 30 kg/m².

A noter que 86 patients (0,5%) avaient des taux de lipides contrôlés lors de la visite de qualification (V2) et n'étaient donc pas éligibles à un traitement par alirocumab (critère d'exclusion) (considérés comme des écarts de protocole majeurs). La plupart des patients (92%) se sont qualifiés avec un taux de LDL-c ≥ 70 mg/dl ; 8% des patients ont été éligibles seulement par leur taux de non-HDL-c (7%) et/ou d'Apo-B (0,3%). Environ 38% des patients présentaient une dyslipidémie mixte avec des taux initiaux de triglycérides ≥ 150 mg/dl.

Les taux moyens des paramètres lipidiques lors de l'inclusion étaient globalement similaires entre les groupes de traitement, avec un taux moyen de :

- LDL-c = $92,4 \pm 31,0$ mg/dl (7 à 528) ;
- non-HDL-c = $122,3 \pm 35,3$ mg/dl (30 à 583) ;
- cholestérol total = $166,5 \pm 37,0$ mg/dl (61 à 620) ;
- Apo B = $83,1 \pm 21,4$ mg/dl (18 à 284) ;
- triglycérides à jeun : $149,6 \pm 84,9$ mg/dl (25 à 1461).

Antécédents de maladies cardiovasculaires

Environ un tiers des patients (34%) avaient un antécédent de maladie coronarienne avant le SCA initial et 21% avaient un antécédent d'autres maladies cardiovasculaires avant l'étude. Leurs fréquences étaient globalement similaires entre les deux groupes de traitement :

- 23% avaient des antécédents de revascularisation coronarienne (17% de PCI²⁶ et 6% un pontage aorto-coronarien) ;
- 21% des patients avaient un antécédent d'angor ;
- 19% avaient un antécédent d'IDM ;
- 15% avaient une insuffisance cardiaque congestive ;
- 5% avaient une maladie vasculaire cérébrale (dont 3% d'un AVC ischémique) ;
- 4% avaient une maladie artérielle périphérique.

Près de 2% des patients (n=387) ont présenté un nouvel événement cardiovasculaire au cours de la phase de « run-in », dont 33 patients un IDM, 59 patients un angor instable et 4 patients un SCA. Ces événements ont été considérés comme des événements indésirables avant traitement.

²⁶ Intervention coronaire percutanée (Percutaneous Coronary Intervention).

Facteurs de risque cardiovasculaires

Près de 89% des patients présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire prédéfinis avant l'étude. Leur fréquence était relativement similaire dans les deux groupes de traitement :

- 67% des patients avaient une dyslipidémie connue ;
- 65% avaient une hypertension artérielle ;
- 36% avaient des antécédents familiaux de maladie artérielle coronaire ;
- 24,5% avaient un diabète de type I ou II (dont 24,4% de type II).

A l'inclusion, 29% des patients avaient un diabète et 44% un statut pré-diabétique (dont 42% sur des valeurs d'HbA1c ou de la glycémie à jeun seulement). Près de 13% des patients avait une insuffisance rénale modérée (DGF ≥ 30 à < 60 ml/min) et 0,4% avait une insuffisance rénale sévère à terminale (DGF < 30 ml/min). Environ 41% des patients étaient d'anciens fumeurs et 24% étaient des fumeurs actuels.

SCA initial qualifiant

Le type de SCA initial était un IDM pour 83% des patients (49% de NSTEMI et 35% de STEMI) et un angor instable pour 17%. L'ancienneté du SCA initial avant la randomisation était en moyenne de $3,6 \pm 2,8$ mois, avec pour 73% un délai moyen avant la randomisation < 4 mois et pour 17% un délai moyen > 6 mois après le SCA initial.

Traitements hypolipémiants de fond concomitants

A l'instauration du traitement à l'étude (visite de randomisation) :

- 89% des patients recevaient de l'atorvastatine ou de la rosuvastatine à dose élevée ;
- 8,5% recevaient de l'atorvastatine ou de la rosuvastatine à dose faible ou modérée ;
- **0,2% recevaient une autre statine que atorvastatine/rosuvastatine avec ou sans autre traitement hypolipémiant autre qu'une statine (n=46).**
- **1,5% recevaient uniquement un traitement hypolipémiant autre qu'une statine ;**
- **0,9% ne recevaient aucun traitement hypolipémiant (n=178).**

La plupart des patients (77%) était traitée par atorvastatine : 23% à une dose de 80 mg (posologie maximale du RCP), 47% à une dose de 40 mg et 6% à une dose de 20 mg ou moins. Parmi les 20% des patients traités par rosuvastatine, 4% recevaient une dose de 40 mg (posologie maximale du RCP), 14% une dose de 20 mg et 2,5% une dose de 10 mg ou moins 10 mg. Les principales raisons pour lesquelles les patients n'ont pas reçu des doses maximales de statines ont été la survenue de symptômes musculaires et/ou une augmentation des CPK (6%). Environ 6% des patients ont reçu une association statine + autre traitement hypolipémiant.

Près de 7,5% des patients ont reçu un traitement hypolipémiant autre qu'une statine, seul ou en association ; **il s'agissait de l'ézétimibe (3%)**, des autres médicaments que l'ézétimibe (2%), des acides gras omega-3 (2,6%), l'acide nicotinique (0,4%) et autres nutraceutiques (0,6%).

Au cours de la phase de traitement, 20% des patients ont eu une modification de la posologie de leur statine. Le pourcentage de patients recevant une statine de forte intensité a légèrement diminué, passant de 89% à la randomisation à 82% à 48 mois dans le groupe alirocumab et à 86% à 48 mois dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients ne recevant pas de statines a augmenté de 2,5% à la randomisation à 6% à 48 mois dans le groupe alirocumab et à 4% à 48 mois dans le groupe placebo. Après un an de suivi, près de 85% des patients recevaient toujours un traitement par atorvastatine/rosuvastatine à dose élevée. A 3 ans de suivi, les pourcentages étaient de 83% dans le groupe alirocumab et de 87% dans le groupe placebo.

► Exposition au traitement (population de tolérance)

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de $29,8 \pm 13$ mois (0,5 à 61 mois) dans le groupe alirocumab et de $31,4$ mois ± 12 mois (0,5 à 60,5 mois) dans le groupe placebo. Près de 87% des patients du groupe alirocumab et 91% des patients du groupe placebo ont été exposés au moins 12 mois au traitement ; avec respectivement 78% et 83,5% au moins 24 mois, et respectivement 33% et 36% au moins 36 mois. Seulement 6% des patients du groupe alirocumab et 7% des patients du groupe placebo ont été exposés au moins 48 mois au traitement.

La durée médiane de suivi a été de 33 mois (2,8 ans), correspondant à un suivi de 53 000 patients-années, avec 44% des patients ayant plus de 3 ans de suivi.

Parmi les 9 451 patients sous alirocumab, 2 615 (28%) ont eu leur dose augmentée de 75 mg à 150 mg Q2W. Pour 805 de ces patients (8,5%), la dose d'alirocumab a été ensuite réduite à 75 mg en raison de taux de LDL-c < 25 mg/dl et/ou < 15 mg/dl lors de 2 mesures consécutives. De plus, 730 patients (8%) traités par 75 mg Q2W d'alirocumab ont changé de traitement pour recevoir le placebo en raison de taux de LDL-c < 15 mg/dl lors de 2 mesures consécutives.

Une intolérance aux statines a été rapportée chez 2,7% des patients sous placebo et 3,8% des patients sous alirocumab ; la statine a été arrêtée chez ces patients.

► Critère de jugement principal d'efficacité (population ITT)

Après un suivi médian de 33 mois (analyse principale), une réduction significative du premier événement cardiovasculaire majeur du critère combiné (décès d'origine coronaire, IDM non fatal, AVC ischémique fatal et non fatal et hospitalisation pour angor instable) a été démontrée dans le groupe alirocumab par rapport au groupe placebo : 9,5% versus 11,1%, soit une différence absolue de 1,6% (HR=0,85 ; IC_{95,02%} [0,78 ; 0,93] ; p=0,0003, inférieur au p prédéfini de 0,04498). Ces résultats ont été principalement portés par une réduction du risque d'IDM non fatal (67%).

Tableau 3. Étude ODYSSEY OUTCOMES - Résultats sur le critère principal d'efficacité (population ITT)

	Placebo (N = 9 462)	Alirocumab (N = 9 462)
Critère de jugement principal		
Nombre de patients ayant présenté un événement cardiovasculaire majeur, n (%)	1 052 (11,1)	903 (9,5)
Incidence pour 100 patients-années [IC _{95,02%}]	4,2 [3,9 ; 4,4]	3,5 [3,3 ; 3,8]
Différence alirocumab versus placebo	0,85	
HR	[0,78 ; 0,93]	
[IC _{95,02%}]	0,0003	
p value		
Premier événement rapporté du critère de jugement principal, n (%)		
IDM non fatal	698 (66,3)	615 (68,1)
Décès d'origine coronaire	168 (16,0)	161 (17,8)
AVC ischémique fatal ou non fatal	131 (12,5)	98 (10,9)
Hospitalisation pour angor instable	52 (4,9)	29 (3,2)
IDM non-fatal/AVC ischémique	3 (0,3)	0 (0,0)

Source : rapport d'étude clinique

► Critères secondaires d'efficacité hiérarchisés (population ITT)

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ayant atteints la significativité statistique sont présentés selon l'ordre hiérarchique des tests dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Étude ODYSSEY OUTCOMES – Synthèse des résultats sur les critères de jugement secondaires analysés dans la procédure hiérarchique (population ITT)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés après un suivi médian de 33 mois	Alirocumab (N = 9 462) n (%)	Placebo (N = 9 462) n (%)	Différence absolue vs. placebo %	Différence relative vs. placebo HR [IC _{95,02%}]	P value
1. Premier événement coronarien (décès d'origine coronaire, IDM non fatals, hospitalisations pour angor instable, ou revascularisations coronaires pour ischémie myocardique)	1 199 (12,7)	1 349 (14,3)	1,6	0,88 [0,81 ; 0,95]	0,001
2. Premier événement coronarien majeur (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal)	793 (8,4)	899 (9,5)	1,1	0,88 [0,80 ; 0,96]	0,006
3. Premier événement cardiovasculaire (événements coronariens non fatals, décès)	1 301 (13,7)	1 474 (15,6)	1,9	0,87 [0,81 ; 0,94]	0,0003

cardiovasculaires ou AVC ischémiques non fatals)					
4. Critère composite décès toutes causes, IDM non fatals et AVC ischémiques non fatals	973 (10,3)	1 126 (11,9)	1,6	0,86 [0,79 ; 0,93]	0,0003
5. Décès d'origine coronaire	205 (2,2)	222 (2,3)	0,1	0,92 [0,76 ; 1,11]	NS

La supériorité de l'alirocumab versus placebo a été démontrée sur les 4 premiers critères secondaires hiérarchisés. Aucune différence n'a été démontrée entre les groupes de traitement sur le taux de décès coronariens (5^{ème} critère secondaire hiérarchisé). Cette analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse hiérarchique est interrompue et les résultats sur les autres critères secondaires (décès d'origine cardiovasculaire et décès toutes causes confondues) ne seront pas présentés.

Les principales causes de décès coronariens définis ont été une mort subite d'origine cardiaque (1,2% dans les deux groupes), un IDM (0,4% versus 0,5%), une insuffisance cardiaque ou un choc cardiogénique (0,3% versus 0,2%).

► Critères de jugement exploratoires

Une réduction du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab à chaque évaluation post-basale (de l'inclusion jusqu'au 48^{ème} mois) par rapport au groupe placebo.

A noter que 8% des patients du groupe ont changé de traitement pour recevoir le placebo en raison de taux de LDL-c < 15 mg/dl lors de 2 mesures consécutives.

Tableau 5. Etude ODYSSEY OUTCOMES - Variation du taux de LDL-c durant l'étude dans la population ITT et sous traitement

Variation du taux de LDL-c	Alirocumab		Placebo (N = 9 462)
	Population ITT (N = 9 462)	Population sous traitement ²⁷ (N = 9 451)	
A l'inclusion			
Taux moyen (mg/dl)	92,4	92,5	92,3
A 4 mois			
Taux moyen (mg/dl)	39,8	37,6	93,3
Différence absolue par rapport à l'inclusion (mg/dl)	- 52,5	- 54,7	+ 1,0
Différence relative par rapport à l'inclusion (%)	- 55,8	- 58,3	+ 4,4
A 12 mois			
Taux moyen (mg/dl)	48,0	42,3	96,3
Différence absolue par rapport à l'inclusion (mg/dl)	- 44,2	-50,0	+ 4,0
Différence relative par rapport à l'inclusion (%)	- 45,7	- 52,8	+ 8,0
A 48 mois			
Taux moyen (mg/dl)	66,4	53,3	103,1
Différence absolue par rapport à l'inclusion (mg/dl)	- 25,7	-39,0	+ 11,0
Différence relative par rapport à l'inclusion (%)	-23,5	-40,1	+ 16,4

Source : rapport d'étude clinique.

²⁷ La population « sous traitement » d'alirocumab correspond aux patients de la population ITT ayant reçu de l'alirocumab au cours de la période de traitement et jusqu'à 21 jours après la dernière injection d'alirocumab chez les patients ayant arrêtés prématurément l'étude et chez ceux qui sont passés sous placebo (taux de LDL-c <15 mg/dl).

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues de l'étude ODYSSEY OUTCOMES

Un total de 18 894 patients a reçu au moins une dose de traitement et a été inclus dans la population de tolérance. Parmi ces patients, 14 447 (76,5%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). La majorité des EI a été d'intensité légère à modérée (87%). Les incidences des EI graves (24%), des EI conduisant à l'arrêt du traitement (3,5%) et des EI ayant conduit au décès (2%) ont été globalement similaires entre les deux groupes.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients) ont été : des douleurs thoraciques non cardiaques (7%), une hypertension (6%), des nasopharyngites (6%), une angine de poitrine (5%), des myalgies (5%), une augmentation du taux sanguins de CPK (5%). Les réactions au site d'injection ont été plus fréquemment rapportées sous alirocumab (3%) que sous placebo (1%), et ont été considérées le plus souvent comme reliées au traitement.

Les EI graves les plus fréquents ($\geq 0,5\%$ des patients) ont été : des douleurs thoraciques non cardiaques (2%), une angine de poitrine (1%), une pneumonie (1%), une fibrillation auriculaire (1%), une syncope (0,7%), une insuffisance rénale aigue (0,6%), une arthrose (0,5%), une BPCO (0,5%).

Les principaux EI conduisant à l'arrêt du traitement ($\geq 0,2\%$ des patients dans l'un des deux groupes) ont été des myalgies (0,2%) et des réactions au site d'injection (0,2% sous alirocumab et $< 0,1\%$ sous placebo).

Les événements cardiovasculaires non pris en compte dans l'analyse des critères de jugement d'efficacité, en raison d'un jugement négatif par le comité indépendant en aveugle, ont été pris en compte dans l'analyse de la tolérance :

- un IDM spontané non procédural : 0,8% dans le groupe alirocumab et 0,7% dans le groupe placebo ;
- un angor instable : 5% dans les deux groupes ;
- un AVC ischémique : $< 0,1\%$ dans le groupe alirocumab et 0,1% dans le groupe placebo ;
- un AIT : 0,4% dans le groupe alirocumab et 0,5% patients dans le groupe placebo ;
- une insuffisance cardiaque congestive : 1,3% dans le groupe alirocumab et 1,8% dans le groupe placebo.

Les AVC hémorragique ont été analysés dans la population de tolérance. Le nombre de patients ayant présenté un AVC hémorragique a été $< 0,1\%$ dans le groupe alirocumab et de 0,2% dans le groupe placebo.

La fréquence des différents EI d'intérêt particulier a été globalement similaire entre les deux groupes de traitement, excepté les réactions locales au site d'injection qui ont été plus fréquentes sous l'alirocumab que sous placebo.

Ces réactions ont été le plus souvent d'intensité faible ou modérée (99%), transitoires et n'étaient retrouvées dans la majorité des cas que lors d'une seule injection (71% sous alirocumab et 81% sous placebo). Trois réactions locales au site d'injection ont été considérées comme graves, toutes rapportées dans le groupe alirocumab ($< 0,1\%$). Au total, 26 patients (0,3%) du groupe alirocumab et 3 patients ($< 0,1\%$) du groupe placebo ont arrêté définitivement le traitement à l'étude suite à une réaction locale au site d'injection.

Chez les patients non diabétiques à l'inclusion (13 459 patients normoglycémiques ou prédiabétiques), une apparition de diabète, confirmée par un comité d'adjudication indépendant, a été rapportée par 10% des patients dans chaque groupe. Parmi les 5 435 patients diabétiques à l'instauration, une aggravation ou complication du diabète a été rapportée chez 19% des patients du groupe alirocumab et chez 21% des patients du groupe placebo.

Parmi les 18 188 patients inclus dans la population anticorps anti-alirocumab, 1% dans les deux groupes de traitement avait des anticorps préexistants. Au total, 504 patients (5,5%) sous alirocumab et 149 patients (1,6%) sous placebo ont développé des anticorps anti-alirocumab

durant l'étude. La présence d'anticorps a été le plus souvent transitoire ; 0,7% des patients sous alirocumab et 0,4% sous placebo ont présenté des anticorps persistants (au moins 2 échantillons consécutifs post-instauration, positifs à au moins 16 semaines d'intervalle). Dans le groupe alirocumab, le délai médian avant la détection des anticorps anti-alirocumab a été de 2,2 mois après l'instauration du traitement. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 43 patients (0,5%) traités par alirocumab et 6 patients traités par placebo (< 1%) ; seuls 6 de ces patients (5 sous alirocumab et 1 sous placebo) ont eu un test positif lors de > 1 mesure. La fréquence des EI a été globalement similaire entre les patients avec et ceux sans anticorps anti-alirocumab (79% contre 76%), à l'exception des réactions au site d'injection plus fréquentes chez les patients présentant des anticorps anti-alirocumab (7,5% contre 4%). Aucun signal de tolérance particulier n'a été associé à la présence d'anticorps neutralisants.

A titre exploratoire, aucune augmentation de l'incidence des événements indésirables d'intérêt (neurologiques, neurocognitifs et cataracte) n'a été observée chez les patients ayant eu 2 taux consécutifs de LDL-c < 25 mg/dL (46% des patients) ou <15 mg/dl (8% des patients) sous alirocumab par rapport à ceux patients ayant des taux supérieurs (analyses post-hoc).

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

Catégorie d'événement indésirable	Placebo N = 9 443 n (%)	Alirocumab N = 9 451 n (%)
EI	7 282 (77,1)	7 165 (75,8)
EI grave Considéré comme lié au traitement	2 350 (24,9) 53 (0,6)	2 202 (23,3) 50 (0,5)
EI considéré comme lié au traitement	1 110 (11,8)	1 200 (12,7)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	324 (3,4)	343 (3,6)*
EI ayant conduit au décès	222 (2,4)	181 (1,9)
Décès survenus jusqu'à la date commune de fin d'étude	392 (4,2)	334 (3,5)
Décès durant la période de traitement	273 (2,9%)	233 (2,5%)
Décès durant la période post-traitement	119 (1,3)	101 (1,1)
EI d'intérêt particulier		
Réactions locales au site d'injection	203 (2,1)	360 (3,8)
Evénements allergiques (hypersensibilité)	736 (7,8)	748 (7,9)
Anémies hémolytiques confirmées	1 (<0,1)	3 (<0,1)
Evénements neurologiques [£]	420 (4,4)	375 (4,0)
Événement neurocognitif [§]	167 (1,8)	143 (1,5)
Surdosage	375 (4,0)	309 (3,3)
Grossesse	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentations du taux d'ALAT [§]	234 (2,5)	221 (2,4)
Affections hépatiques	534 (5,7)	500 (5,3)
Diabète sucré [#] ou complications diabétiques	924 (9,8)	820 (8,7)
Cataracte	134 (1,4)	120 (1,3)

* Parmi ces patients, 339 (3,6%) étaient traités par alirocumab et 4 (<0,1%) étaient passés à un traitement par placebo au moment de l'EI qui a conduit à l'arrêt du traitement.

£ Démyélinisation, syndrome de Guillain-Barré, atteintes du nerf optique ou neuropathies périphériques.

§ Délire incluant confusion, troubles cognitifs et perturbation de l'attention, démence et états amnésiques, troubles de la pensée et de la perception, et troubles mentaux.

§ Définie comme ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale ou ≥ 2 fois la valeur à l'initiation.

L'apparition d'un diabète était définie par un ou plusieurs des critères suivants : événement indésirable indiquant un nouveau diabète de type 1 ou 2, initiation d'un traitement antidiabétique avec confirmation du diagnostic de diabète par un examen externe à l'aveugle réalisé par des experts en diabétologie, au moins 2 mesures d'HbA1c $\geq 6,5\%$, au moins 2 mesures de la glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl.

9.3.2 Données issues des PSUR

L'alirocumab est autorisé depuis juillet 2015 aux Etats-Unis et septembre 2015 dans l'Union Européenne selon une procédure centralisée. Il dispose actuellement d'une AMM dans plus de 60 pays et est commercialisé en France depuis février 2018.

D'après les 3 derniers PBRRER disponibles, couvrant la période du 24 septembre 2016 au 24 juillet 2018, l'exposition cumulée à l'alirocumab depuis sa commercialisation jusqu'au 30 juin 2018 a été estimée à 108 302 patients-années.

Au cours de cette période, 12 signaux de tolérance ont été évalués :

- **10 signaux détectés antérieurement et clôturés durant cette période :**
 - o signaux réfutés : démyélinisation, syndrome de Miller-Fischer, myélite transverse, neuropathie optique (à la demande des Autorités), augmentation de la sensibilité au virus de l'hépatite C, altération de la tolérance au glucose due à une dysfonction des cellules β du pancréas, vascularite leucocytoclastique.
 - o signaux classés comme risques potentiels importants : cataracte chez les patients avec des taux très bas de LDL-c, troubles neurocognitifs (à la demande de la FDA), aggravation de la maladie d'Alzheimer.
 - o signaux classés comme risque important identifié : hypersensibilité / réaction allergique.
- **2 nouveaux signaux détectés durant cette période :**
 - o signaux classés comme risque identifié non important : syndrome pseudo-grippal (à la demande des Autorités) ; cet événement a été ajouté dans la rubrique « effets indésirables » du RCP.
 - o signaux toujours en cours d'évaluation : troubles psychiatriques incluant dépression et termes associés, psychose et troubles neurocognitifs. Suite à une demande de la FDA concernant les inhibiteurs du PCSK9, une revue des troubles psychiatriques et des troubles psychiatriques associés à un syndrome pseudo-grippal a été effectuée. Aucun lien de causalité n'a été suggéré entre les troubles psychiatriques et le traitement par alirocumab, ni de signal entre la survenue concomitante de troubles psychiatriques et de syndrome grippal.

A la demande du PRAC, une analyse cumulative des événements musculo-squelettiques (avec analyse des données biologiques dont la CPK) a été effectuée et n'a conclu à aucun signal de tolérance pour l'alirocumab.

Aucun nouveau risque important n'a été détecté au cours de cette période.

9.3.3 Plan de gestion des risques

Les risques identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le PGR européen (version janvier 2017) sont les suivants :

Risques importants identifiés	Immunogénicité Réactions systémiques d'hypersensibilité
Risques importants potentiels	Cataracte (dans un contexte de taux très bas de LDL-c*) Troubles neurocognitifs
Informations manquantes	Utilisation chez l'enfant et l'adolescent Utilisation pendant la grossesse et pendant l'allaitement Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère Utilisation à long terme (> 5 ans) Utilisation chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite C ou atteints d'hépatite C chronique. Retentissement clinique de taux très bas de LDL-c* pendant une période prolongée Influence de l'alirocumab sur les hormones stéroïdes gonadiques et sur les gonadotrophines (chez l'homme et chez la femme)

* inférieure à 25 mg/dL.

Un programme d'études cliniques de tolérance en cours vient compléter la pharmacovigilance de routine pour le suivi des risques et des informations manquantes intégrés dans le PGR (cf. Chapitre 09.6 Programme d'études).

9.3.4 Données issues du RCP

Modifications du RCP depuis le précédent avis de la Commission

Depuis le dernier avis de la Commission, des modifications du RCP ont été réalisées (rectificatifs du 19/12/2016, 25/12/2018 et 11/03/2019) et ont notamment concerné les rubriques :

- Indications thérapeutiques : ajout de l'extension d'indication dans le traitement des maladies cardiovasculaires athéroscléreuses établies.
- Posologie et modalités d'administration : ajout d'un nouveau schéma d'administration à 300 mg toutes les 4 semaines et ajout d'une nouvelle dose maximale de 150 mg toutes les deux semaines.
- Effets indésirables :
 - o ajout du profil de tolérance des patients traités avec 300 mg toutes les 4 semaines ;
 - o ajout de l'effet indésirable « syndrome pseudo-grippal » avec une fréquence indéterminée ;
 - o ajout des données issues de l'étude ODYSSEY OUTCOMES.
- Propriétés pharmacodynamiques :
 - o ajout des résultats de l'étude clinique CHOICE I ayant comparé l'efficacité et la tolérance l'alirocumab à 300 mg toutes les 4 semaines versus placebo ;
 - o ajout des résultats de l'étude clinique ODYSSEY OUTCOMES ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'alirocumab versus placebo en termes de morbi-mortalité.

Rubrique « Effets indésirables » du RCP

« Dans dix essais contrôlés de phase 3 incluant des patients avec hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte, les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures et un prurit. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un arrêt du traitement chez les patients traités par PRALUENT étaient des réactions locales au site d'injection.

Le seul effet indésirable identifié dans le cadre de l'étude ODYSSEY OUTCOMES (essai portant sur les résultats cardiovasculaires à long terme) a été une réaction au site d'injection.

Le profil de sécurité dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES était conforme au profil global de sécurité décrit dans les essais contrôlés de phase 3.

Aucune différence n'a été observée dans le profil de sécurité entre les deux doses (75 mg et 150 mg) utilisées durant le programme de phase 3. »

« Description de certains effets indésirables

Réactions locales au site d'injection

Des réactions locales au site d'injection, notamment érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité ont été rapportées chez 6,1 % des patients traités par l'alirocumab versus 4,1 % dans le groupe contrôle (recevant des injections de placebo). La plupart des réactions au site d'injection étaient transitoires et de faible intensité. Les taux d'arrêt de traitement dû à des réactions locales au site d'injection étaient comparables entre les deux groupes (0,2 % dans le groupe alirocumab versus 0,3 % dans le groupe contrôle). Dans l'étude de morbi-mortalité cardiovasculaire (ODYSSEY OUTCOMES), les réactions au site d'injection sont aussi survenues plus fréquemment chez les patients traités par alirocumab que chez les patients traités par placebo (3,8 % sous alirocumab versus 2,1 % sous placebo).

Réactions allergiques générales

Des réactions allergiques générales ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe alirocumab (8,1 % des patients) que dans le groupe contrôle (7,0 % des patients) principalement en raison d'une différence dans l'incidence du prurit. Les cas de prurit observés étaient généralement légers et transitoires. De plus, des réactions allergiques rares et parfois graves, telles que l'hypersensibilité, l'eczéma nummulaire, l'urticaire et la vascularite d'hypersensibilité ont

été rapportées dans les études cliniques contrôlées. (Voir rubrique 4.4). Dans l'étude de morbidité cardiovasculaire (ODYSSEY OUTCOMES), les réactions allergiques générales étaient similaires chez les patients traités par alirocumab et chez les patients traités par placebo (7,9 % sous alirocumab, 7,8 % sous placebo). Aucune différence n'a été observée dans l'incidence du prurit. »

« Populations particulières

Personnes âgées

Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez les patients âgés de plus de 75 ans, les données sont limitées dans ce groupe d'âge.

Dans les études contrôlées de phase 3 portant sur l'hypercholestérolémie primaire et la dyslipidémie mixte, 1 158 patients (34,7 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 65 ans, et 241 patients (7,2 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 75 ans. Dans l'étude contrôlée de morbi-mortalité cardiovasculaire, 2 505 patients (26,5 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 65 ans, et 493 patients (5,2 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucune différence significative quant à la sécurité ou l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation de l'âge. »

« Valeurs de LDL-C < 0,25 g/L (0,65 mmol/L)

Dans l'ensemble des études cliniques les traitements hypolipémiants de fond n'ont pas pu être ajustés du fait du design des études. Le pourcentage de patients ayant atteint des valeurs de LDL-C < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l) dépendait à la fois du taux initial de LDL-C et de la dose d'alirocumab.

Dans un pool d'études contrôlées avec une la dose initiale de 75 mg toutes les 2 semaines (Q2S) et augmentée à 150 mg Q2S si le taux de LDL-C du patient n'était pas < 70 mg/dl ou < 100 mg/dl (1,81 mmol/l ou 2,59 mmol/l) : 29,3 % des patients dont le taux initial de LDL-C était < 100 mg/dl et 5,0 % des patients dont le taux initial de LDL-C était ≥ 100 mg/dl, traités par alirocumab ont présenté deux valeurs consécutives de LDL-C < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l). Dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES la dose initiale d'alirocumab était de 75 mg Q2S et était augmentée à 150 mg Q2S si le taux de LDL-C du patient n'était pas < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) : 54,8 % des patients dont le taux initial de LDL-C était < 100 mg/dl et 24,2 % des patients dont le taux initial de LDL-C était ≥ 100 mg/dl, traités par alirocumab ont présenté deux valeurs consécutives de LDL-C < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l).

Bien qu'aucune conséquence défavorable de très faibles taux de LDL-C n'ait été identifiée dans le cadre des essais avec l'alirocumab, les effets à long terme de taux très bas de LDL-C sont inconnus. Dans des études de génétique publiées, ainsi que dans des essais cliniques et observationnels avec des traitements hypolipémiants, une augmentation du risque de diabète de novo a été associée à des taux faibles de LDL-C. »

« Immunogénicité / Anticorps anti-médicament (Anti-drug-antibodies (ADA))

Dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES, 5,5 % des patients traités par alirocumab 75 mg et/ou 150 mg toutes les 2 semaines (Q2S) ont eu des anticorps anti-médicament (ADA) détectés après le début du traitement versus 1,6 % des patients traités par placebo, la plupart étaient transitoires. Des réponses ADA persistantes ont été observées chez 0,7 % des patients traités par alirocumab et chez 0,4 % des patients traités par placebo. Des anticorps neutralisants (AcN) ont été observés chez 0,5 % des patients traités par alirocumab et chez < 0,1 % des patients traités par placebo. Les réponses ADA, y compris les anticorps neutralisants, avaient un titre faible et n'ont pas semblé avoir un impact cliniquement significatif sur l'efficacité ou la sécurité de l'alirocumab, à l'exception d'un taux plus élevé de réactions au site d'injection chez les patients ayant présenté des ADA sous traitement, comparativement aux patients n'ayant pas présenté d'ADA (7,5 % versus 3,6 %). Les conséquences à long terme de la poursuite du traitement par alirocumab en présence d'ADA sont inconnues.

Dans un groupe de dix essais contrôlés versus placebo et versus substance active dans lesquels les patients étaient traités par alirocumab 75 mg et/ou 150 mg Q2S, ainsi que dans une étude clinique distincte dans laquelle les patients étaient traités par alirocumab 75 mg Q2S ou 300 mg toutes les 4 semaines (incluant certains patients dont la dose a été ajustée à 150 mg Q2S), l'incidence de détection d'ADA et d'AcN était similaires aux résultats de l'essai ODYSSEY OUTCOMES décrit ci-dessus.

Les données d'immunogénicité sont fortement dépendantes de la sensibilité et de la spécificité du test visant à objectiver la présence d'anticorps anti-alirocumab. »

09.4 Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée à titre exploratoire (analyse descriptive). La qualité de vie des patients, mesurée par le score d'utilité EQ-5D, a été similaire dans les deux groupes de traitement tout au long de l'étude :

- score moyen à l'inclusion : 0,86 dans les deux groupes de traitement,
- score moyen au 48^{ème} mois : 0,86 dans le groupe placebo versus 0,87 dans le groupe alirocumab.

09.5 Résumé & discussion

Lors des évaluations antérieures de PRALUENT (avril 2016 et mars 2017), l'efficacité de l'alirocumab avait été évaluée sur la réduction du taux de LDL-c (critère biologique) chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et de dyslipidémie mixte, et sur la réduction du nombre de séances de LDL-aphérèses chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Aucune donnée justifiant de l'efficacité de l'alirocumab en termes de morbi-mortalité n'était disponible. Des incertitudes persistaient en termes de tolérance (fonctions neurocognitives, risque de diabète, développement d'anticorps) ainsi qu'en termes d'observance au regard de sa forme en sous-cutanée.

La présente demande d'inscription de PRALUENT dans une sous-population de l'extension d'indication **dans la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires** repose sur les résultats d'une étude de phase III (ODYSSEY OUTCOMES), de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, réalisée chez des patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, ayant un antécédent récent de SCA et des taux de lipides non contrôlés malgré un traitement stable par statine à dose maximale tolérée avec ou sans autre traitements hypolipémiants.

Efficacité

L'étude ODYSSEY OUTCOMES a évalué l'efficacité de l'alirocumab en termes de morbi-mortalité par rapport au placebo sur une durée médiane de 33 mois chez 18 924 patients adultes ayant un antécédent récent de SCA et dont les taux de lipides étaient non contrôlés malgré un traitement par statine de forte intensité (atorvastatine ou rosuvastatine) à dose élevée ou à la dose maximale tolérée ± autre traitement hypolipémiant.

Le critère de jugement principal était le taux de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur du critère combiné (décès d'origine coronaire, IDM non fatal, AVC ischémique fatal et non fatal et hospitalisation pour angor instable), évalué par un comité indépendant. Sept critères de jugement étaient ensuite testés selon une procédure hiérarchisée.

Les doses d'alirocumab ont été ajustées (doses de 75 mg ou 150 mg d'alirocumab ou passage à un placebo) pour atteindre un taux cible de LDL-c compris entre 30 et 50 mg/dl durant la phase de traitement.

L'âge moyen des patients inclus était de 59 ans (27% âgés ≥ 65 ans et 5% âgés ≥ 75 ans). Près de 92% des patients se sont qualifiés avec un taux de LDL-c ≥ 70 mg/dl, et 38% présentaient une dyslipidémie mixte. Le taux moyen de LDL-c à l'inclusion était de 92 mg/dl. L'ancienneté moyenne du SCA initial était de 3,6 mois. Le traitement hypolipémiant de fond était de l'atorvastatine majoritairement ou de la rosuvastatine à dose élevée pour 89% des patients et à dose faible ou modérée pour 8,5%. Environ 6% des patients ont reçu une association statine + autre traitement hypolipémiant, dont au maximum 3% ayant reçu une statine + ézétimibe.

Au cours de l'étude, 8% des patients traités par alirocumab ont interrompu leur traitement pour recevoir un placebo en raison d'un taux de LDL-c < 15 mg/dl lors de 2 mesures consécutives.

Le taux de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur du critère combiné (critère de jugement principal) a été significativement réduit dans le groupe alirocumab par rapport au groupe placebo: 9,5% versus 11,1%, soit une différence absolue de 1,6% (HR=0,85 ; IC_{95,02%} [0,78 ; 0,93] ; p=0,0003). Ces résultats ont été principalement portés par une réduction du risque d'IDM non fatals.

Cette étude a également montré une réduction significativement plus importante sous alirocumab que sous placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants :

1. Premier événement coronarien parmi les décès d'origine coronaire, les IDM non fatals, les hospitalisations pour angor instable et les revascularisations coronaires pour ischémie myocardique (1^{er} critère secondaire hiérarchisé) : 12,7% versus 14,3%, soit une différence absolue de 1,6% (HR=0,88 ; IC_{95,02%} [0,81 ; 0,95] ; p=0,0013).
2. Premier événement coronarien majeur (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) (2^{ème} critère secondaire hiérarchisé) : 8,4% versus 9,5%, soit une différence absolue de 1,1% (HR=0,88 ; IC_{95,02%} [0,80 ; 0,96] ; p=0,006).
3. Premier événement cardiovasculaire parmi les événements coronariens non fatals, les décès d'origine cardiovasculaire et les AVC ischémiques non fatals (3^{ème} critère secondaire hiérarchisé) : 13,7% versus 15,6%, soit une différence absolue de 1,9% (HR=0,87 ; IC_{95,02%} [0,81 ; 0,94] ; p=0,0003).
4. Premier événement parmi les décès toutes causes, les IDM non-fatals et les AVC ischémiques non fatals (4^{ème} critère secondaire hiérarchisé) : 10,3% versus 11,9%, soit une différence absolue de 1,6% (HR=0,86 ; IC_{95,02%} [0,79 ; 0,93] ; p=0,0003).

Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement sur le taux de décès coronariens (5^{ème} critère secondaire hiérarchisé) : 2,2% dans le groupe alirocumab versus 2,3% dans le groupe placebo (HR=0,92 ; IC_{95,02%} [0,76 ; 1,11] ; NS).

Aucun résultat robuste ne peut être tiré sur les critères de jugement suivants : délai de survenue de décès d'origine cardiovasculaire et délai de survenue de décès toutes causes confondues.

Les analyses en sous-groupes n'ont pas été retenues compte tenu de l'absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha, bien que la connaissance de l'efficacité dans certains sous-groupes (taux LDL-c \geq 100 mg/dL notamment) présente un intérêt clinique.

Tolérance

L'incidence des événements indésirables dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES a été similaire entre les groupes de traitement (77%), à l'exception des réactions au site d'injection qui ont été plus fréquemment rapportées sous alirocumab (3,8%) que sous placebo (2,1%). Aucune différence entre les groupes n'a été observée concernant l'incidence des différents événements indésirables d'intérêt (réactions allergiques, événements neurologiques, événements neurocognitifs, troubles hépatiques, diabète, cataracte, anémie hémolytique) excepté sur les réactions au site d'injection. Durant l'étude, 5,5% des patients sous alirocumab et 1,6% des patients sous placebo ont développé des anticorps anti-alirocumab, dont respectivement 0,5% et < 1% des anticorps neutralisants.

Le profil de tolérance de PRALUENT a été globalement similaire à celui déjà connu. Aucun impact neurocognitif défavorable n'a été observé, même dans les situations de baisse importante du LDL-c (< 25 mg/dl).

Discussion

Dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES, l'intérêt de l'ajout de l'alirocumab à un traitement par statine à doses maximales tolérées (+/- autres thérapies hypolipémiantes) a été démontré versus placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires (critères combinés de morbi-mortalité) chez des patients à très haut risque cardiovasculaire ayant présenté un SCA récent et ayant des taux de lipides non contrôlés malgré leur traitement hypolipémiant. Néanmoins, la différence absolue observée sur les différents critères de jugement (principal et secondaires hiérarchisés) a été faible, et il n'a pas été observé de différence sur la mortalité coronarienne (5^{ème} critère secondaire hiérarchisé), la mortalité cardiovasculaire (6^{ème} critère secondaire hiérarchisé) et la mortalité toutes causes (7^{ème} critère secondaire hiérarchisé).

Il existe des incertitudes sur la quantité d'effet et la transposabilité des résultats observés, au regard du pourcentage élevé de patients traités à des doses non maximales de statines. En effet, 89% des patients ont été traités par des doses élevées d'une statine de forte intensité (atorvastatine 40 ou 80 mg ou rosuvastatine 20 ou 40 mg), mais seulement 27% ont reçu une statine à la dose maximale du RCP²⁸. De plus, seulement 3% des patients ont été traités par l'association statine + ézétimibe. Il est néanmoins à noter que les résultats de l'étude IMPROVE-IT²⁹ ont été publiés lors de la réalisation de l'étude ODYSSEY OUTCOMES, de ce fait l'effet de l'ézétimibe sur la morbi-mortalité a été connu en cours d'étude. La Commission souligne qu'en l'absence de comparaison directe de PRALUENT à l'ézétimibe en prévention secondaire, la place respective de l'un par rapport à l'autre reste à déterminer.

Compte tenu des données disponibles, il est attendu un impact de PRALUENT sur la morbidité cardiovasculaire, sans impact démontré sur la mortalité (décès coronaires, cardiovasculaires et toutes causes). L'impact sur la qualité de vie et l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.

Il est à noter que peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les études (5%), l'efficacité et la tolérance de l'alirocumab dans cette population ne sont pas connues.

La durée médiane de l'étude ODYSSEY OUTCOMES, ayant apporté les informations sur lesquelles s'appuie l'avis, est de 2,8 ans. Elle est faible par rapport à celles des études ayant évalué les thérapies hypolipémiantes orales (statines, ézétimibe). Des durées d'exposition plus prolongées n'ont pas été documentées de façon fiable pour l'alirocumab. Ainsi, il persiste des incertitudes en termes de tolérance notamment sur les conséquences à long terme de la poursuite d'un traitement par alirocumab en présence d'anticorps anti-alirocumab.

Par ailleurs, l'étude ODYSSEY OUTCOMES n'a pas été conçue pour évaluer la sécurité de taux très bas de LDL-c (< 25 mg/dl) pendant une période prolongée. Dans l'étude, les doses d'alirocumab étaient ajustées pour atteindre un taux de LDL-c entre 30 et 50 mg/dl, et le traitement était interrompu et remplacé par un placebo lorsque le taux de LDL-c était < 15 mg/dl lors de 2 mesures consécutives. Ainsi, il persiste des incertitudes sur l'impact de l'obtention de niveau très bas de LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude en cours) et le risque de diabète.

Il persiste également des incertitudes en termes d'observance des patients avec les inhibiteurs de PCSK9, qui sont sous forme d'injection SC, eu égard aux autres traitements hypolipémiantes actuels disponibles par voie orale, sachant que l'observance est un élément majeur de l'efficacité de la prise en charge de ces maladies.

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

En conséquence, PRALUENT apporte une réponse partielle au besoin de santé médical identifié insuffisamment couvert.

09.6 Programme d'études

Les études en cours sont :

- Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'alirocumab dans la population pédiatrique atteinte d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

²⁸ Les doses maximales sont définies dans le RCP de chaque statine.

²⁹ Etude clinique ayant évalué l'intérêt de l'ézétimibe associé à de la simvastatine 40 mg en termes de réduction des événements cardiovasculaires chez des patients avec antécédent de SCA dans les 10 jours précédents l'inclusion. Cette étude a été publiée en juin 2015.

- Une étude de phase III, non comparative, ouverte, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'alirocumab population pédiatrique atteinte d'hypercholestérolémie familiale homozygote.
- Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'alirocumab chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.
- Une étude de phase III (ODYSSEY APPRISE), ouverte, multicentrique, ayant pour objectifs d'évaluer la tolérance et l'effet de l'alirocumab sur les lipoprotéines athérogènes chez des patients à haut risque cardiovasculaire présentant une hypercholestérolémie sévère et insuffisamment contrôlés par un traitement stable par statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre traitement hypolipémiant (résultats prévus pour fin 2019).
- Trois études de sécurité post-autorisation (études PASS) :
 - o Une étude de tolérance (ALIROC07997) dont l'objectif est d'évaluer la sécurité chez des patients infectés par le VIH.
 - o Une étude de tolérance (R727CL-1532) dont l'objectif est d'évaluer la fonction neurocognitive chez les patients traités par alirocumab (fin d'étude prévue pour mai 2020).
 - o Une étude d'utilisation (OBS14697) dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité des recommandations posologiques pour les trois dosages actuellement approuvés (75 mg toutes les 2 semaines, 150 mg toutes les 2 semaines, 300 mg toutes les 4 semaines), pour éviter des taux très bas de LDL-c.
- Un registre de suivi des grossesses exposées à l'alirocumab réalisé aux Etats-Unis à la demande de la FDA.

Les études à venir sont : une étude PASS (registre R727-CL-1609), ouverte, de prolongation de l'étude sur la fonction neurocognitive, ayant pour objectifs d'évaluer :

- la tolérance de l'utilisation à long terme (> 5 ans) de l'alirocumab,
- l'impact clinique potentiel de taux très bas de LDL-c pendant une période prolongée,
- la fonction neurocognitive,
- l'influence de l'alirocumab sur les hormones stéroïdes gonadiques et sur les gonadotrophines chez l'homme et la femme.

A noter que l'étude ODYSSEY LEGACY (LTS14580), observationnelle, réalisée chez les patients ayant participé à l'étude ODYSSEY OUTCOMES et dont l'objectif principal était d'étudier la mortalité cardiovasculaire sur une période allant jusqu'à 10 ans, a été arrêté en juillet 2018 faute de patient inclus (seulement 10% de la cible après 7 mois de recrutement).

010 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.

Prévention secondaire dans les maladies cardiovasculaires athéroscléreuses établies

Les patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (incluant un antécédent de SCA récent) présentent un risque élevé de subir de nouveaux événements cardiovasculaires, et sont d'emblée considérés à très haut risque cardiovasculaire. L'objectif thérapeutique chez ces patients est d'atteindre et de maintenir un taux de LDL-c < 70 mg/dl ou d'obtenir une réduction d'au moins 50% si la valeur initiale était comprise entre 70 et 135 mg/dl.

D'après les recommandations européennes^{8,11}, la prise en charge de la cholestérolémie chez ces patients repose en première intention sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation des graisses, exercice physique), la prise en charge des autres facteurs de risques cardiovasculaires (tabac, HTA, diabète...) et l'instauration précoce d'un traitement par une statine de forte intensité, sauf contre-indication, après l'événement de SCA et

ce quel que soit le taux de LDL-c du patient. Si l'objectif de LDL-c n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine, il est préconisé d'associer l'ézétimibe à une statine. En cas de non atteinte du LDL-c cible malgré l'association statine à dose maximale tolérée +/- ézétimibe, les inhibiteurs de PCSK9 peuvent être proposés en addition au traitement hypolipémiant (2^{ème} ou 3^{ème} intention).

Le dernier Groupe de travail ESC/EAS¹³ recommande de considérer, sur la base des preuves disponibles (études FOURIER et SPIRE), les inhibiteurs de PCSK9 chez les patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse et dont le taux de LDL-c est substantiellement élevé malgré un traitement par une statine à dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe (2^{ème} ou 3^{ème} intention), ou par une incapacité à tolérer les doses appropriées d'au moins trois statines, en particulier s'il existe des d'indices supplémentaires de sévérité du risque. D'après les recommandations américaines¹¹, les inhibiteurs de PCSK9 peuvent être envisagés en prévention secondaire chez les patients restant non contrôlés (taux de LDL-c > 70 mg/dl) malgré un traitement hypolipémiant comprenant une statine à dose maximale tolérée et l'ézétimibe (3^{ème} intention).

A noter que dans son avis de 2018³, la Commission a considéré que l'evolocumab (autre inhibiteur de PCSK9) était un traitement de 3^{ème} intention en prévention secondaire, après un traitement par statine à une dose maximale tolérée associée à l'ézétimibe, chez des 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 et restants non contrôlés ($\geq 0,7$ g/L) - critères d'inclusion dans l'étude FOURIER - malgré le traitement hypolipémiant optimisé.

La Commission a également conclu à une absence de place de l'evolocumab seul ou en association à d'autres traitements hypolipémiants chez les autres patients en prévention secondaire, incluant ceux intolérants aux statines, pour faute de données cliniques. A noter que REPATHA n'est à ce jour pas pris en charge dans l'indication en prévention secondaire cardiovasculaire.

Place de PRALUENT dans la stratégie thérapeutique

En l'absence de comparaison à l'ézétimibe, PRALUENT doit être utilisé en 3^{ème} intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (statine + ézétimibe) uniquement chez les 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 comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

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

La Commission souligne également le faible recul disponible, limité à 2,8 ans.

Dans les autres situations³⁰, faute de donnée clinique, PRALUENT n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

³⁰ Autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », incluant notamment PRALUENT 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 avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie autre qu'un antécédent de SCA récent, ou
- les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée.

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

011.1 Service Médical Rendu

► Les maladies cérébro et cardiovasculaires favorisées par des taux de LDL-c non contrôlés en prévention secondaire peuvent engager le pronostic vital et impacter la qualité de vie par suite de complications.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

Chez les autres patients³⁰, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi en l'absence de données permettant de documenter l'efficacité et la tolérance de PRALUENT.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Les spécialités PRALUENT sont des traitements de 3^{ème} intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé, qui doivent être réservées aux 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 comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

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

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par des taux de LDL-c non contrôlés en prévention secondaire,
- leur forte prévalence,
- de la réponse partielle au besoin médical, du fait de l'impact démontré de PRALUENT en association à une statine à dose maximale tolérée sur la réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné de morbi-mortalité) par rapport à une statine seule, mais de l'absence d'impact démontré sur la mortalité (coronarienne, cardiovasculaire et totale) et sur la qualité de vie,
- l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins, sans dégradation attendue de celui-ci,

PRALUENT est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PRALUENT est important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par 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 comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

Le service médical rendu est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire

athéroscléreuse établie », incluant notamment PRALUENT 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 avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie autre qu'un antécédent de SCA récent, ou
- les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES de la supériorité de PRALUENT en association à une statine versus statine seule en termes de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné de morbi-mortalité) dans une population sélectionnée,
 - la faible quantité d'effet observée sur le critère de jugement principal (différence absolue de 1,6%) et sur les différents critères de jugement secondaires hiérarchisés,
 - l'absence de bénéfice démontré sur la mortalité coronaire (5^{ème} critère secondaire hiérarchisé), et de l'absence de données robustes sur la mortalité cardiovasculaire (6^{ème} critère secondaire hiérarchisé) et la mortalité totale (7^{ème} critère secondaire hiérarchisé) du fait de l'interruption de la procédure hiérarchisée,
 - la courte durée de suivi des patients dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES (2,8 ans),
- la Commission considère que l'ajout de PRALUENT à un traitement hypolipémiant optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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 comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

Dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie » (cf. SMR insuffisant) :

Sans objet.

011.3 Population cible

La population cible de PRALUENT correspond aux patients adultes avec un antécédent récent de SCA (prévention secondaire) et n'ayant pas atteint leurs objectifs de LDL-c (\geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

Considérant la stabilité de prise en charge, l'incidence des patients présentant un SCA récent a été estimée à partir des données de population rejointe, à savoir celles d'une étude réalisée sur l'EGB en 2013 (avis d'EZETROL du 05/04/2017). Après extrapolation à la France entière (sur la base des données INSEE 2017), le nombre de patients hospitalisés pour un SCA sur une période de 1 an a été estimé à 103 475 patients³¹.

La population cible de PRALUENT a été approchée à partir d'une étude observationnelle transversale nationale (non publiée³²), réalisée par le laboratoire sur une base de données permanente de prescription alimentée par des médecins généralistes (Longitudinal Patient Data),

³¹ Avis de la Commission du 5 avril 2017 relatif à la demande d'extension d'indication d'EZETROL.

³² Etude réalisée par CEMKA-EVAL pour SANOFI.

sur une période de 12 mois jusqu'à juillet 2018. Cette étude a identifié 794 patients avec un SCA naïf récemment diagnostiqué (≤ 1 an)³³ et a montré que :

- 76,7% étaient traités par une statine seule ; parmi eux, 59% restaient insuffisamment contrôlés après instauration du traitement avec un taux de LDL-c $> 0,7$ g/L.
- 10,6% étaient traités par une association statine + ézétimibe dans l'année suivant la survenue du SCA ; parmi eux, 52% restaient insuffisamment contrôlés après instauration du traitement avec un taux de LDL-c $> 0,7$ g/L³⁴

Sur la base des 103 475 patients ayant été hospitalisés pour un SCA sur une année :

- 46 826 patients restaient insuffisamment contrôlés après un traitement par statine.
- 5 703 patients restaient insuffisamment contrôlés après un traitement par statine + ézétimibe.

En considérant ces données et que les statines ont été utilisées à dose maximale tolérée, le nombre de patients avec antécédent de SCA récent et ayant un taux de LDL-c $> 0,7$ g/L en prévention secondaire malgré un traitement hypolipémiant optimisée comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée est estimé à environ 52 530 patients.

Ainsi, la population cible incidente de PRALUENT est estimée à 52 530 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes 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 comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

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

- les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées,
- les patients avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie autre qu'un antécédent de SCA récent,
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée.

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

³³ La période retenue de sélection du diagnostic de SCA a été du 01/07/2016 au 30/06/2017. Cette étude prévoyait l'exclusion des patients pour lesquels le SCA diagnostiqué n'était pas naïf (autre SCA diagnostiqué dans l'année précédant le diagnostic initialement retenu).

³⁴ Seuls les taux de LDL-c mesurés après la mise en place du dernier traitement hypolipémiant ont été pris en compte dans cette étude, représentant environ 2/3 des cas.