HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1er juillet 2015

L'avis de la Commission de la transparence adopté le 18 mars 2015
a fait l'objet d'une audition le 1er juillet 2015

LOJUXTA 5 mg, gélule
Boîte de 28 (CIP : 34009 276 259 9 2)
LOJUXTA 10 mg, gélule
Boîte de 28 (CIP : 34009 276 260 7 4)
LOJUXTA 20 mg, gélule
Boîte de 28 (CIP : 34009 276 261 3 5)

Laboratoire AEGERION PHARMACEUTICALS

DCI	lomitapide
Code ATC (2012)	C10AX12 (autre hypolipémiant)
Motif de l'examen	**Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale**
Liste(s) concernée(s)	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	**« Lojuxta est indiqué en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipidémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).** **L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéinémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues. »**

ASMR	**Les nouvelles données fournies par le laboratoire pour LOJUXTA ne sont pas de nature à modifier l'ASMR attribuée par la Commission de la transparence dans son avis du 8 janvier 2014 (avis d'inscription).**
Place dans la stratégie thérapeutique	**LOJUXTA est un médicament de dernière intention qui doit être réservé aux patients avec hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée malgré un traitement hypolipémiant optimal, à dose maximale, avec ou sans aphérèse.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 31/07/2013 L'AMM a été attribuée « sous circonstances exceptionnelles » et associée à une obligation pour le titulaire de mise en place d'une étude observationnelle prospective de longue durée pour recueillir systématiquement des informations concernant les résultats d'efficacité et de sécurité obtenus chez les patients traités par le lomitapide, avec une obligation de soumission de rapports annuels qui seront évalués à chaque réévaluation annuelle. L'AMM est également accompagnée d'un PGR ; la version en vigueur est la n°4.1 du 11 novembre 2013 (cf. paragraphe 9.2.4.)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2012 C Système cardio-vasculaire C10 Hypolipidémiants C10A Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AX Autres hypolipémiants C10AX12 Lomitapide

02 CONTEXTE

Dans son avis du 8 janvier 2014 relatif à la spécialité LOJUXTA, la Commission de la transparence avait conclu a :

- un SMR important,
- une ASMR IV pour l'ajout de LOJUXTA à un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphérèses, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).

Dans cet avis, la Commission avait également demandé la mise en place de :

- un registre exhaustif des patients français permettant le suivi du bon usage de ce médicament et de sa tolérance à long terme.
- une étude permettant d'estimer la quantité d'effets de LOJUXTA dans l'indication de l'AMM sur le LDL-cholestérol. Un schéma croisé pourra être utilisé.

Pour répondre à cette demande, les protocoles du registre LOWER et de l'étude CAPTURE ont été fournis par le laboratoire.

Le laboratoire sollicite aujourd'hui la réévaluation de l'ASMR de la spécialité LOJUXTA (lomitapide) sur la base, notamment, de données de suivi à long terme des études pivots et de données en vie réelle.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Lojuxta est indiqué en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipidémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).
L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéinémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE[1,2,3,4,5]

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie héréditaire caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-cholestérol (LDL-c) circulant. La forme homozygote (HFHo), très rare (prévalence de 1/1 million) et sévère, est caractérisée par la présence dès l'enfance de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes cutanés et/ou tendineux), de taux de LDL-cholestérol >3,30 g/L et d'artériopathie.

Le diagnostic individuel de l'hypercholestérolémie familiale est la première étape d'exploration et de prise en charge d'une famille à haut risque de maladie cardiovasculaire. Il peut être évoqué devant des concentrations élevées de LDL-C, la notion de parents porteurs d'une HF, la présence de dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) et la notion d'accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.
Ce diagnostic doit être le plus précoce possible, à la phase silencieuse et réversible de la maladie artérielle. Ainsi, le dépistage en cascade (recherche de la maladie pour la famille d'un patient atteint) de l'HF doit être fortement encouragé et réalisé chez tous les parents du premier degré de patients avec HF diagnostiquée.

L'hypercholestérolémie familiale sévère est prise en charge par les centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme. Le pronostic est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-cet de son exposition artérielle permanente à un excès fixe de LDLc depuis la naissance. Les patients avec HF ont à long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires. Sans traitement, environ 50 % des hommes et au moins 30 % des femmes avec HF auront un événement coronarien mortel ou non avant respectivement les âges de 50 et 60 ans avec un risque de mort subite avant 40 ans est multiplié par 50 par comparaison à la population générale.

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

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

Chez les adultes atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles, LOJUXTA peut être proposé en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association aux traitements hypolipémiants en cours à doses maximales, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).

---

[1] Benlian Pascale. Orphanet juillet 2008. www.orpha.net
[2] ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011; 32: 1769–1818.
[3] 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.
[4] Nordestgaard BG et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 15 Août 2013.
[5] Cuchel M et al for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014 ;35:2146-57

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre traitement indiqué en association aux traitements hypolipémiants à doses maximales chez des patients avec HFHo non contrôlée.
Pour information, les hypolipémiants recommandés en première intention sont les statines qui peuvent le cas échéant être associées à l'ézétimibe ou à la cholestyramine.
A noter que de nouveaux médicaments, anticorps monoclonaux inhibiteurs de la PCSK9, sont actuellement en cours de développement.

06.2 Autres technologies de santé

Une aphérèse du LDL-c peut être proposée chez certains patients.

◗ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à ce stade de la stratégie thérapeutique.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	OUI (21 décembre 2012)	HFHo
Royaume-Uni	OUI (5 août 2013)	HFHo
Italie	OUI (11 juin 2015)	HFHo
Autriche	OUI (Juillet 2014)	HFHo
Grèce	OUI (Février 2014)	HFHo – Prise en charge individuelle
Suède	OUI	HFHo
Norvège	OUI	HFHo
Espagne	Evaluation en cours	HFHo – Programme compassionnel
Pays-Bas	Evaluation en cours	HFHo – Programme compassionnel
Israël	OUI	HFHo – Prise en charge individuelle

La demande de prise en charge en Allemagne a été déposée en juin 2015.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (Inscription)	8 janvier 2014
Indication	« Lojuxta est indiqué en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipidémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéinémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues. »
SMR (libellé)	Le service médical rendu par LOJUXTA en association aux autres médicaments hypolipémiants est important chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlés par ces traitements hypolipémiants utilisés à doses maximales associés ou non à des aphérèses.
ASMR (libellé)	L'ajout de LOJUXTA à un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphérèses, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).
Etudes demandées	La Commission souhaite la mise en place de : - un registre exhaustif des patients français permettant le suivi du bon usage de ce médicament et de sa tolérance à long terme. - une étude permettant d'estimer la quantité d'effet de LOJUXTA dans l'indication de l'AMM sur le LDL-cholestérol. Un schéma croisé pourra être utilisé.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation de l'amélioration du service médical rendu de la spécialité LOJUXTA (lomitapide) sollicitée par le laboratoire, repose sur les données de suivi à 126 semaines de l'étude pivot de phase III (étude AEGR-733-012).
Pour rappel, l'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du lomitapide, en association aux traitements hypolipémiants stabilisés en cours[6], en termes de réduction des taux de LDL-cholestérol (LDL-c) par rapport à l'inclusion, chez 29 patients avec HFHo suivis pendant 26 semaines. Un suivi de la tolérance jusqu'à 78 semaines était également prévu.

Les données de tolérance reposent sur :
- les données issues du suivi à long terme précité,
- le plan de gestion des risques européen,
- les dernières données issues des PSUR.

Le laboratoire a également fait état de données d'utilisation reposant sur le registre LOWER et un descriptif des caractéristiques des patients français susceptibles de recevoir lomitapide issu d'un travail en cours du Professeur Eric Bruckert (l'article étant en cours de publication, les données, confidentielles, ne seront pas présentées dans cet avis).

[6] Traitement incluant : statines, ézétimibe, fibrates, cholestyramine, niacine et aphérèse le cas échéant.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données issues de l'étude AEGR-733-012 (avis du 8/01/2014)

« Critères d'inclusion : patients adultes (≥ 18 ans) avec :

- *Un diagnostic documenté de HFHo définie par un des critères suivants :*
  - *Mutations génétiques documentées sur les 2 allèles du récepteur au LDL (LDL-R) ou sur des allèles connus pour affecter la fonctionnalité du LDL-R ou,*
  - *Activité du LDL-R sur les fibroblastes cutanées <20% à la normale ou,*
  - *Triglycérides (TG) <3 g/l et cholestérol total (CT) >5 g/l sans traitement et CT > 2,5 g/l sans traitement chez les 2 parents.*
- *Acceptant de poursuivre leur traitement en cours jusqu'à la fin de l'étude (26 semaines),*
- *Poids corporel compris entre 40 et 136 kg.*

Résultats :
A l'inclusion les patients étaient traités par :

- *Statines pour 93,1% des patients,*
- *Ezétimibe pour 75,9%,*
- *Résines échangeuses d'ions pour 3,4%,*
- *Acide nicotinique pour 10,3%,*
- *Aphérèse pour 62,1%.*

La majorité des patients ont reçu un traitement par statine à dose maximale et tous les patients ont reçu de l'ézétimibe à la dose recommandée dans l'AMM, 10 mg/j.
Le taux de LDL-c moyen était de 3,364 g/l [1,52 ; 5,64].

Après 26 semaines de traitement une réduction significative des taux de LDL-c a été observée avec l'ajout de lomitapide aux traitements hypolipémiants en cours ; le taux de LDL-c moyen à l'inclusion était de 3,364 g/l [1,52 ; 5,64] ; à la fin de l'étude il était de 1,896 g/l [1,499 ; 2,292], soit une réduction de 40,1% [-51,9, -28,2], p<0,001.
Parmi les 29 patients inclus dans l'analyse d'efficacité 23 ont terminé l'étude.

Compte tenu de la méthodologie de cette étude (non comparative, ouverte, faible effectif), ses résultats doivent être interprété avec prudence. »

9.1.2 Données à 126 semaines de suivi

Dans cette phase de suivi ouverte, 19/29 patients (65%) ayant terminé les 78 semaines de suivi de l'étude pivot ont été inclus et 17/19 ont complété l'étude jusqu'à 126 semaines ; 1 patient est sorti de l'étude sur décision de l'investigateur (non observant) et une patiente a arrêté momentanément le traitement (grossesse planifiée).

Après 126 semaines de suivi, l'effet du lomitapide s'est maintenu avec une réduction significative des taux de LDL-c observée avec l'ajout de lomitapide aux traitements hypolipémiants en cours :
Le taux de LDL-c moyen à l'inclusion était de 3,364 g/l [1,52 ; 5,64] ; à 126 semaines il était de 1,89 g/l [1,27 ; 2,50], soit une réduction de 45,5% [-61,6, -29,4], p<0,001.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues du suivi de l'étude AEGR-733-012 à 126 semaines

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : diarrhée (84%), nausées (74%), dyspepsie (53%), vomissements (53%), distension abdominale (32%), inconfort intestinal, douleurs abdominales et flatulences (26% pour chaque).

Environ la moitié des patients (9/19 ; 47%) ont eu une augmentation des ALAT à un niveau 3 fois supérieur à la limite normale supérieure (LSN), incluant 7 patients ayant aussi une augmentation des ASAT 3x>LSN. Une élévation transitoire des ASAT/ALAT 5x>LSN a été rapportée chez 5 patients.

Trois effets indésirables graves ont été observés au cours du traitement : un hématome sous-dural, une déshydratation et une rhabdomyolyse et une hépatotoxicité chez un patients traités par plusieurs médicaments hépatotoxiques (élévation des ALAT et des ASAT ayant conduit à l'arrêt du traitement).

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le premier PSUR disponible couvrant la période entre le 31 juillet 2013 et le 31 janvier 2014. Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement est estimée à 369 patients-années. Au total, 175 cas de pharmacovigilance ont été rapportés correspondant à 492 événements indésirables, majoritairement gastro-intestinaux (36%).

9.2.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, « Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des effets gastro-intestinaux, rapportés chez 27 (93 %) des 29 patients dans l'essai clinique de phase 3. Des diarrhées sont survenues chez 79 % des patients, des nausées chez 65 %, une dyspepsie chez 38 % et des vomissements chez 34 %. D'autres effets rapportés chez au moins 20 % des patients comprennent des douleurs abdominales, une gêne abdominale, une distension abdominale, de la constipation et de la flatulence. »
« Les effets indésirables d'intensité sévère les plus fréquemment rapportés étaient des diarrhées (4 sujets, 14 %), des vomissements (3 patients, 10 %), ainsi qu'une distension abdominale et une augmentation des taux d'ALAT (pour chaque effet, 2 sujets, 7 %). »

9.2.4 Données issues du PGR

Selon le PGR (version 4.1 du 11/11/2013) :
- Les risques identifiés sont : les événements hépatiques (élévation des transaminases, stéatose hépatique), les événements gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, perte de poids, malabsorption…), les interactions aux statines,
- Les risques potentiels importants sont : la fibrose hépatique, tumeur hépatique primitive, tumeur intestinale, pancréatique,
- Les informations manquantes sont : utilisation pendant la grossesse, en pédiatrie, avec l'alcool, chez les patients non-caucasien…

09.3 Données de prescription et d'utilisation

9.3.1 Données de prescription

Compte tenu du faible nombre de prescriptions, la spécialité LOJUXTA ne figure pas dans les panels dont nous disposons (IMS-EPPM).

9.3.2 Données d'utilisation : Registre LOWER

Ce registre (étude AEGR-733-025) est une étude observationnelle, non interventionnelle, de suivi longitudinal prospectif, international, sollicité par l'EMA lors de l'obtention de l'AMM sous circonstances exceptionnelles (PASS study).

L'objectif de ce registre est de recueillir de manière exhaustive, en conditions réelles d'utilisation, des données relatives à la tolérance et à l'efficacité en vie réelle de tous les patients traités avec LOJUXTA® dans les pays où il est/sera commercialisé, dont la France.
Une extraction des données actuellement collectées chez les 28 patients inclus à ce jour (analyse intermédiaire non prévue au protocole) dans le registre LOWER a été réalisée et fournie par le laboratoire.

Ces premières données montrent que :
- Les patients ayant une première prescription de lomitapide ont à l'inclusion un taux de LDL-c élevé (LDL-c moyen à l'inclusion = 2,79 g/L [1,23 ; 6,33]).
- L'ajout du lomitapide au traitement hypolipémiant permet, en conditions réelles d'utilisation, une réduction du taux de LDL-c du même niveau que celui rapporté lors de l'étude clinique.
- Les événements indésirables rapportés au cours du suivi en conditions réelles d'utilisation correspondent aux événements observés dans les études cliniques et décrits dans le RCP.

S'agissant d'une analyse intermédiaire à court terme réalisée chez un faible nombre de patients, ces données sont purement exploratoires et devront être confirmées à la fin du suivi de l'ensemble des patients.

09.4 Résumé & discussion

Principales données d'efficacité :
Dans l'étude pivot (étude AEGR-733-012), après 26 semaines de traitement une réduction significative des taux de LDL-c a été observée avec l'ajout de lomitapide aux traitements hypolipémiants en cours ; le taux de LDL-c moyen à l'inclusion était de 3,364 g/l [1,52 ; 5,64] ; à la fin de l'étude il était de 1,896 g/l [1,499 ; 2,292], soit une réduction de 40,1% [-51,9, -28,2], p<0,001.
Parmi les 29 patients inclus dans l'analyse d'efficacité 23 ont terminé l'étude.

Compte tenu de la méthodologie de cette étude (non comparative, ouverte, faible effectif), ses résultats doivent être interprété avec prudence.

Dans la phase de suivi ouverte, qui a inclus 19/29 patients (65%) ayant terminé les 78 semaines de suivi de l'étude pivot, après 126 semaines, l'effet du lomitapide a été maintenu avec une réduction significative des taux de LDL-c observée avec l'ajout de lomitapide aux traitements hypolipémiants en cours : taux de LDL-c moyen à l'inclusion de 3,364 g/l [1,52 ; 5,64] ; à 126 semaines de 1,89 g/l [1,27 ; 2,50], réduction de 45,5% [-61,6, -29,4], p<0,001.

Les première données issues du registre de suivi longitudinal prospectif des patients (LOWER) montrent, chez 28 patients inclus à ce jour (analyse intermédiaire non prévue au protocole), que :
- Les patients ayant une première prescription de lomitapide ont à l'inclusion un taux de LDL-c élevé (LDL-c moyen à l'inclusion = 2,79 g/L [1,23 ; 6,33]).
- L'ajout du lomitapide au traitement hypolipémiant permet en conditions réelles d'utilisation une réduction du taux de LDL-c du même niveau que celui rapporté lors de l'étude clinique.
- Les événements indésirables rapportés au cours du suivi en conditions réelles d'utilisation correspondent aux événements observés dans les études cliniques et décrits dans le RCP.
- Les effets indésirables cardio-vasculaires n'ont pas été fournis dans le cadre de cette analyse.

S'agissant d'une analyse intermédiaire à court terme réalisée chez un faible nombre de patients, ces données sont purement exploratoires et devront être confirmées à la fin du suivi de l'ensemble des patients.

Principales données de tolérance :
Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents étaient gastro-intestinaux, rapportés chez 27 (93 %) avec notamment des épisodes de diarrhée (79 %), des nausées (65 %), une dyspepsie (38 %) et des vomissements (34 %).

Selon le PGR (version 4.1 du 11/11/2013) :

- Les risques identifiés sont : les événements hépatiques (élévation des transaminases, stéatose hépatique), les événements gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, perte de poids, malabsorption…), les interactions aux statines,
- Les risques potentiels importants sont : la fibrose hépatique, tumeur hépatique primitive, tumeur intestinale, pancréatique.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire a fait état de 2 études en cours :
- Une étude clinique évaluant le lomitapide sur des critères de substitution : étude AEGR-733-028 « Effects of Lomitapide on Carotid and Aortic Atherosclerosis in Patients Treated with Lomitapide in Usual Care » (protocole approuvé par l'EMA/CHMP le 25 juin 2014). L'objectif principal de cette étude non comparative est d'évaluer l'impact de LOJUXTA sur la variation des plaques d'athérome au niveau carotidien et aortique (critère principal) et sur les variations de LDL-c (critère secondaire) chez les patients inclus dans le registre LOWER.
- Une étude internationale, multicentrique, chez des enfants âgés de 5 à < 18 ans, atteints d'HFHo, avec un traitement hypolipémiant stable (PIP validé par l'EMA). Mise en place en Europe en 2015.

Le laboratoire précise également que des extensions de gamme sont prévues (nouveau dosage gélules à 30 mg, 40 mg, 60 mg).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE[1,2,3,4,5]

La prise en charge thérapeutique de l'hypercholestérolémie familiale repose sur le respect de mesures hygiéno-diététiques et la prescription d'hypolipémiants

Les statines sont recommandées en première intention. En cas de non atteinte des objectifs, les statines doivent être associées à l'ézétimibe ou à la cholestyramine.

L'aphérèse des LDL peut également être envisagée (séances répétées, au long cours).

La surveillance vasculaire régulière des patients, d'autant plus qu'ils ne sont pas aux objectifs thérapeutiques, est impérative. Les très rares et sévères patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote doivent être adressés dans un à centre spécialisé.

Place de LOJUXTA dans la stratégie thérapeutique
Chez les adultes atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles, LOJUXTA peut être proposé en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association aux traitements hypolipémiants en cours à doses maximales, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données fournies par le laboratoire pour LOJUXTA ne sont pas de nature à modifier l'ASMR attribuée par la Commission de la transparence dans son avis du 8 janvier 2014 (avis d'inscription).

011.2 Population cible

La population cible de LOJUXTA correspond aux patients adultes présentant une HFHo non contrôlée par les hypolipémiants disponibles sur le marché et utilisés à doses maximales. Cette population peut être estimée à partir des données suivantes :
Selon l'European Atherosclerosis Society, la prévalence, fondée notamment sur une étude danoise de l'hypercholestérolémie familiale homozygote serait de 1/160 000 à 1/300 000[7]. La population cible dans cette indication serait comprise entre 220 et 414 patients[8]. Cependant, selon les experts français, les patients danois possèdent un profil génétique différent des patients français ; ainsi, la prévalence de l'HFHo danoise ne peut être extrapolée à la population française.
La population cible des patients avec HFHo en France peut se fonder sur la prévalence de 1/1 000 000[1] ; elle est donc de à 100 à 150 patients.
La proportion de ces patients non contrôlés par les hypolipémiants disponibles sur le marché n'est pas connue.

Au total, la population cible de LOJUXTA est au maximum de 100 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Médicament d'exception

◗ Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

◗ Demandes de données

La Commission rappelle sa demande d'étude faite lors de la demande d'inscription (avis du 8 janvier 2014) avec la mise en place de :

- « un registre exhaustif des patients français permettant le suivi du bon usage de ce médicament et de sa tolérance à long terme.
- une étude permettant d'estimer la quantité d'effet de LOJUXTA dans l'indication de l'AMM sur le LDL-cholestérol. Un schéma croisé pourra être utilisé. »

---

[7] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2014 ;35(32):2146-2157.

[8] Estimation de la population totale française au 01/01/2015 : 66 317 994 (www.insee.fr consulté le 13/02/2015)