

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
20 avril 2016

*Date d'examen par la Commission : 16 décembre 2015*

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 6 janvier 2016  
a fait l'objet d'une audition le 20 avril 2016.*

### *alirocumab*

#### **PRALUENT 75 mg, solution injectable**

B/1 seringue pré-remplie de 1 ml en verre (CIP : 34009 300 343 2 3)

B/2 seringues pré-remplies de 1 ml en verre (CIP : 34009 300 343 3 0)

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

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

#### **PRALUENT 150 mg, solution injectable**

B/1 seringue pré-remplie de 1 ml en verre (CIP : 34009 300 343 4 7)

B/2 seringues pré-remplies de 1 ml en verre (CIP : 34009 300 343 5 4)

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

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

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

|                        |  |
|------------------------|--|
| Code ATC               | <b>C10AX14 (Autres hypolipémiants)</b>   |
| Motif de l'examen      | <b>Inscription</b>   |
| Listes concernées      | <b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br/>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>  |
| Indications concernées | <p>« Praluent est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale<sup>1</sup> et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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,</li> <li>- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.</li> </ul> <p>L'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »</p> |

<sup>1</sup> Au sens de héréditaire

|  |   |
|--|---|
| <b>SMR</b>                                   | <b>Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.</b>  |
| <b>ASMR</b>                                  | <b>Sans objet</b>   |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration d'efficacité de PRALUENT uniquement en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c) ;</li> <li>- l'absence de démonstration d'un effet de l'alirocumab sur la morbi-mortalité (étude en cours),</li> <li>- 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 en ce qui concerne son impact sur les fonctions neurocognitives le développement d'anticorps et les effets hépatiques,</li> <li>- des incertitudes en termes d'observance,</li> </ul> <p>la place de PRALUENT dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie.</p> |
| <b>Recommandations</b>                       | <b>Avis défavorable à l'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) et dans les dyslipidémies mixtes.</b>   |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|  |  |
|--|--|
| AMM (procédure centralisée)                                      | Date initiale: 23 septembre 2015   |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>Prescription initiale annuelle réservée aux spécialités en cardiologie, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou de médecine interne.<br>Renouvellement non restreint. |
| Classification ATC   | C10AX14 (Autres hypolipémiants)  |

## 02 CONTEXTE

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

Comme l'évolocumab (REPATHA), l'alirocumab (PRALUENT) est une immunoglobuline monoclonale humaine mais de type IgG1 (pour l'évolocumab, l'IgG est de type 2) qui se lie à la Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine type 9 (PCSK9) humaine. En se liant au PCSK9 en circulation, l'alirocumab empêche la liaison de PCSK9 aux récepteurs LDL (LDLR) présents à la surface de la cellule hépatique, évitant ainsi leur dégradation. L'augmentation des niveaux de LDLR hépatiques se traduit par des réductions associées des LDL-c sériques.

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

La demande d'inscription du laboratoire se limite aux populations suivantes :

« Chez les patients avec un taux de LDL-c au-dessus de l'objectif thérapeutique, malgré un traitement par une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autre hypolipémiant, qui présentent :

- une hypercholestérolémie familiale hétérozygote avec un taux de LDL-c > 1,6 g/L ou en prévention secondaire athérosclérotique avec un taux de LDL-c > 1g/L,
- une hypercholestérolémie non familiale en prévention secondaire athérosclérotique avec un taux de LDL-c > 1g/L et un niveau de risque aggravé (soit patients diabétiques, soit patients coronariens polyvasculaires ou avec événements coronariens récurrents).

Chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre indiquées avec un taux de LDL-c > 1g/L et en prévention secondaire athérosclérotique. »

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Praluent est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale **Erreur ! Signet non défini.** 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 les statines sont contre-indiquées.

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

## 04 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 administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines.

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 semaines après l'instauration ou l'ajustement posologique du traitement, lorsque l'état d'équilibre du taux de LDL-c est généralement atteint, la posologie pouvant alors être ajustée en fonction des résultats (augmentation ou diminution de la dose le cas échéant). Les patients doivent être traités à la dose minimale nécessaire pour obtenir la réduction souhaitée de LDL-c.

En cas d'oubli d'une dose, le patient devra recevoir son injection dès que possible. Les injections suivantes auront lieu aux dates initialement prévues.

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. »

### **Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte**

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

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

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

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

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

### **Hypercholestérolémie familiale**

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

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

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

Le diagnostic individuel de l'hypercholestérolémie familiale est la première étape de l'exploration et de la prise en charge d'une famille à haut risque de maladie cardiovasculaire. Il doit être évoqué

---

<sup>2</sup> Benlian Pascale. Orphanet juillet 2008. [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

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

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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

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

devant des concentrations élevées de LDL-c, la notion de parents porteurs d'une HFHe, la présence de dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) et la notion d'accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

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

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

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

La prise en charge repose sur la prescription d'hypolipémiants ; les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou la cholestyramine. Malgré l'ensemble des traitements hypolipémiants disponibles, certains patients peuvent cependant rester non contrôlés.

Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées.

La prise en charge médicamenteuse doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

| NOM (DCI)<br><i>Laboratoire</i>  | CPT*<br>identique<br>oui / non | Indication  | Date de l'avis<br>SMR/ASMR  | Prise en<br>charge<br>Oui/non |
|--|--------------------------------|---|---|-------------------------------|
| EZETROL<br>(ézétimibe)<br><i>MSD</i>   | Non                            | « <u>Hypercholestérolémie primaire</u><br>EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.<br>EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré. | 27/05/2009<br>SMR important<br><u>Hypercholestérolémie primaire chez les patients non contrôlés par une statine : ASMR IV</u> en association aux statines apporte une.<br><br><u>Hypercholestérolémie primaire chez les patients pour lesquels un traitement par statine est contre-indiqué ou mal toléré : ASMR IV</u> en l'absence de données de morbi-mortalité. | Oui                           |
| QUESTRAN<br>(cholestyramine)<br><i>Bristol-Myers Squibb</i>  | Non                            | « Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frederickson) y compris xanthomatose :<br>- lorsque le régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant ;<br>- lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et (ou) qu'il existe des facteurs de risque associés.  | 05/12/2012<br>SMR important   | Oui                           |
| LIPANTHYL<br>(fénofibrate) et<br>génériques<br><i>Abbott Products</i><br><br>LIPANOR<br>(ciprofibrate)<br><i>Sanofi-Aventis</i><br><br>BEFIZAL<br>(bézafibrate)<br><i>Arrow</i><br><i>Génériques</i> | Non                            | Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.   | SMR important   | Oui                           |

|                                  |     |   |   |     |
|----------------------------------|-----|---|---|-----|
| REPATHA<br>(évolocumab)<br>Amgen | Oui | <p>« Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte<br/>         Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale<sup>8</sup> et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou,</li> <li>• seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.</li> </ul> | Cette spécialité a aussi l'indication chez les patients ayant une HFHo qui a été proposée à la prise en charge (cf avis de la CT du 16 décembre 2015) | Non |
|----------------------------------|-----|---|---|-----|

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

### ► Conclusion

**Dans les indications hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) et dyslipidémies mixtes où PRALUENT (alirocumab) est utilisé en association avec une statine seule, les comparateurs cliniquement pertinents sont EZETROL (ézétimibe) et REPATHA (évolocumab), non commercialisé à ce jour en France.**

**Dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) et dyslipidémies mixtes où PRALUENT (alirocumab) est utilisé en association avec une statine et d'autres thérapies hypolipémiantes (dernière ligne de traitement), le seul comparateur est REPATHA (évolocumab), non commercialisé à ce jour en France.**

**Lorsque PRALUENT (alirocumab) est utilisé en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines, les comparateurs cliniquement pertinents sont EZETROL (ézétimibe), QUESTRAN (cholestyramine), les fibrates et REPATHA (évolocumab), non commercialisé à ce jour en France.**

---

<sup>8</sup> Au sens de héréditaire

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

Les procédures d'accès au remboursement sont actuellement en cours dans les pays européens : En Allemagne ; l'IQWIG a conclu à une absence de bénéfice supplémentaire prouvé. Au Royaume-Uni, la consultation publique de l'avis provisoire du NICE est en cours.

Aux Etats-Unis, la FDA a approuvé l'AMM de PRALUENT le 24/07/2015 en complément d'un régime alimentaire et d'un traitement par une statine à la dose maximale tolérée chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une pathologie cardiovasculaire athérosclérotique cliniquement significative et qui nécessitent une diminution supplémentaire du taux de LDL-C. Il est précisé que l'effet de PRALUENT® sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Le programme de développement clinique d'alirocumab s'appuie principalement sur 10 études de phase III versées au dossier d'AMM, dont 7 réalisées dans le cadre de l'indication de l'AMM<sup>9</sup> (5 études versus placebo et 2 études versus ézétimibe) ; ainsi, seules ces 7 études seront présentées dans cet avis.

Six des 7 études sont des études randomisées, en double aveugle, contrôlées 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 l'ézétimibe. Elles ont été réalisées dans 3 populations différentes :

- Patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) et des taux de LDL-c non contrôlés malgré un traitement stable par une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autre traitement hypolipémiant associé (3 études : EFC12492 - FH I, CL1112 - ODYSSEY FH II, EFC 12732 - HIGH FH).
- Patients à très haut risque cardiovasculaire<sup>10</sup> avec hypercholestérolémie non familiale, et des taux de LDL-c non contrôlés malgré un traitement stable par une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autre traitement hypolipémiant associé (2 études : COMBO I et II).
- Patients présentant une intolérance aux statines, traités ou non par un autre traitement hypolipémiant (1 étude : ALTERNATIVE).

Une étude comparative versus placebo (LTS11717 LONG TERM) avait pour objectif principal l'évaluation de la tolérance à long terme chez des patients à haut risque cardiovasculaire avec hypercholestérolémie familiale ou non. L'efficacité de l'alirocumab en termes de réduction du LDL-c a été évaluée comme un objectif secondaire.

---

<sup>9</sup> Les 3 études de phase III menées en dehors de l'indication de l'AMM (étude MONO menée chez des patients à risque CV modéré qui ne recevaient pas de traitement hypolipémiant, études OPTIONS I et OPTIONS II menées chez des patients traités par une dose modérée de statines).

<sup>10</sup> En accord avec le protocole des études et les recommandations européennes de l'ESC/EAS.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Hypercholestérolémie familiales hétérozygotes

#### 8.1.1.1 Etudes EFC 12492 (FH I) et CL 1112 (ODYSSEY FH II)

**Méthode** : études de phase III, comparant alirocumab 75 mg et 150 mg toutes les deux semaines (Q2S)<sup>11</sup> à un placebo (2:1), randomisée en double aveugle, évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion, chez des patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote non contrôlée (LDL-c  $\geq$  70 ou 100 mg/dl) par doses maximales tolérées de statines associées ou non à d'autres hypolipémiants, à 24 semaines et suivis pendant 78 semaines.

L'étude EFC 12492 (FH I) a inclus 485 patients et l'étude CL 1112 (ODYSSEY FH II), 247 patients.

La randomisation a été stratifiée sur les antécédents d'IDM ou d'AVC (oui/non), type de traitement par statines (intensif ou non), région géographique.

**Critères d'inclusion** : Patients adultes avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, non contrôlés (à la semaine 3) malgré un traitement par doses maximales tolérées de statines<sup>12</sup>, associées ou non à d'autres hypolipémiants, c'est-à-dire avec des taux de LDL-c :

- $\geq$  70 mg/dl (1,81 mmol/l) chez les patients avec antécédents cardiovasculaires (prévention secondaire),
- $\geq$  100 mg/dl (2.6 mmol/l) chez les patients sans antécédents cardiovasculaires (prévention primaire).

**Traitement** :

#### **Etude EFC 12492 (FH I)**

- alirocumab, n=322,
- placebo, n=163.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire (n=45) repose sur les hypothèses suivantes : différence moyenne de la variation des taux de LDL-c de 30% (écart-type 25%), risque  $\alpha$  de 0,05, puissance d'au moins 95 % pour démontrer la supériorité d'alirocumab versus placebo.

Néanmoins, pour répondre aux exigences réglementaires, notamment en termes de suivi de la tolérance, afin d'inclure au minimum 225 patients dans le groupe alirocumab et en supposant un taux de 10% d'arrêt de traitement au cours de la première période de 3 mois, la taille totale de l'échantillon a finalement été augmentée à 471 (alirocumab : 314, placebo : 157).

#### **Etude CL 1112 (ODYSSEY FH II)**

- alirocumab, n=166,
- placebo, n=81.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires (n=45) repose sur les mêmes hypothèses que dans l'étude EFC 12492 (FH I).

Néanmoins, pour répondre aux exigences réglementaires, afin d'inclure au minimum 126 patients dans le groupe alirocumab et en supposant un taux de 10% d'arrêt de traitement au cours de la première période de 3 mois, la taille totale de l'échantillon a finalement été augmentée à 250 (alirocumab : 167, placebo : 83).

---

<sup>11</sup> Puis 150 mg Q2S à partir de la semaine 12 pour 43,4% d'entre eux dans l'étude EFC 12 492 seulement.

<sup>12</sup> Rosuvastatine 20 ou 40 mg, atorvastatine 40 ou 80 mg, simvastatine 80 mg.

Critère de jugement principal : pourcentage de variation des taux de LDL-c à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

Critères de jugement secondaires, notamment : pourcentage de patients atteignant l'objectif : LDL-c < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) chez les patients à très haut risque cardiovasculaire ou <100 mg/dl (2,6 mmol/l) chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

RESULTATS : en ITT

#### **Etude EFC 12492 – FH I : cf. tableau 1**

A l'inclusion les groupes de patients étaient globalement comparables. Le taux de LDL-c moyen était de 144,6 (49,7) mg/dl. Le taux de triglycérides était de 127,8 (65,4) mg/dl. Au total, 81,1% des patients recevaient un traitement intensif par statines<sup>13</sup> et 57% recevaient de l'ézétimibe. Les patients de plus de 75 ans représentaient 1,9% des patients inclus.

**Tableau 1 : variation des taux de LDL-c à S24.**

| Critères de jugement       | ALIROCUMAB 75 et 150 mg<br>N=322 | Placebo<br>N=163 |
|----------------------------|----------------------------------|------------------|
| <b>Taux de LDL-c à S24</b> |                                  |                  |
| variation moyenne (DS)     | -48,8 (1,6)                      | 9,1 (1,6)        |
| différence versus placebo  | <b>-57,9 (2,7)</b>               |                  |
| p                          | <b>&lt;0,0001</b>                |                  |

Après 24 semaines de traitement la différence de réduction du taux de LDL-c a été significativement supérieure dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg (-48,8 %, DS : 1,6) par rapport au groupe placebo (-9,1%, DS : 1,6), avec une différence de réduction de 57,9 % (DS : 2,7, p<0,0001).

L'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 72,2% des patients du groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S et 2,4% du groupe placebo, OR 156 [48,9 ; 498,1], p<0,0001.

#### **Etude CL 1112 (ODYSSEY FH II) : cf. tableau 2**

A l'inclusion les groupes de patients étaient globalement comparables. Le taux de LDL-c moyen était de 134,4 (41,1) mg/dl. Le taux de triglycérides était de 121,0 (65,4) mg/dl. Au total, 82,7% des patients recevaient un traitement intensif par statines et 66,3% recevaient de l'ézétimibe. Les patients de plus de 75 ans représentaient 3,2% des patients inclus.

**Tableau 2 : variation des taux de LDL-c à S24.**

| Critères de jugement       | ALIROCUMAB 75 et 150 mg<br>N=166 | Placebo<br>N=81 |
|----------------------------|----------------------------------|-----------------|
| <b>Taux de LDL-c à S24</b> |                                  |                 |
| variation moyenne (DS)     | -48,7 (1,9)                      | 2,8 (2,8)       |
| différence versus placebo  | <b>-51,4 (3,4)</b>               |                 |
| p                          | <b>&lt;0,0001</b>                |                 |

Après 24 semaines de traitement la différence de réduction du taux de LDL-c a été significativement supérieure dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg (-48,7 %, DS : 1,9) par rapport au groupe placebo (-2,8%, DS : 2,8), avec une différence de réduction de 51,4 % (DS : 3,4, p<0,0001).

<sup>13</sup> Atorvastatine 40 ou 80 mg ou rosuvastatine 20 ou 40 mg par jour.

L'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 81,2% des patients du groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S et 11,3% du groupe placebo, OR 52,2 [20,9 ; 130],  $p < 0,0001$ .

### 8.1.1.2 Etude EFC 12732 (HIGH FH)

Méthode : étude de phase III, comparative alirocumab 150 mg toutes les deux semaines (Q2S) versus placebo (2:1) randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 106 patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote non contrôlés (LDL-c > 160 mg/dl) par doses maximales tolérées de statines associées ou non à d'autres hypolipémiants, à 24 semaines et suivis pendant 78 semaines.

La randomisation a été stratifiée sur les antécédents d'IDM ou d'AVC (oui/non) et type de traitement par statines (intensif ou non).

Critères d'inclusion : Patients adultes avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, non contrôlés (LDL-c > 160 mg/dl) malgré un traitement par doses maximales tolérées de statines<sup>12</sup>.

Traitement :

- alirocumab, n=71,
- placebo, n=35.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires (n=45) repose sur les hypothèses suivantes : différence moyenne de la variation des taux de LDL-c de 30% (écart-type 25%), risque  $\alpha$  de 0.05, puissance d'au moins 95 % pour démontrer la supériorité d'alirocumab versus placebo.

Néanmoins, pour répondre aux exigences réglementaires, notamment en termes de suivi de la tolérance, afin d'inclure au minimum 50 patients dans le groupe alirocumab, et en supposant un taux de 10% d'arrêt de traitement au cours de la première période de 3 mois, la taille totale de l'échantillon a finalement été augmentée à 105 (alirocumab : 70, placebo : 35).

Critère de jugement principal : pourcentage de variation des taux de LDL-c à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

Critères de jugement secondaires, notamment : pourcentage de patients atteignant l'objectif : LDL-c < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) chez les patients à très haut risque cardiovasculaire ou <100 mg/dl (2,6 mmol/l) chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

**RESULTATS** : en ITT (cf. tableau 3)

A l'inclusion les groupes de patients étaient comparables à l'exception du pourcentage de femmes inclus dans l'étude : 51,4% dans le groupe alirocumab versus 37,1% dans le groupe placebo. Le taux de LDL-c moyen était de 197,8 (53,4) mg/dl. Le taux de triglycérides était de 149,8 (86,6) mg/dl. Au total, 71% des patients recevaient un traitement intensif par statines et seuls 24,3% recevaient de l'ézétimibe.

Les patients de plus de 75 ans représentaient 0,9% des patients inclus.

**Tableau 3 : variation des taux de LDL-c à S24.**

| Critères de jugement       | ALIROCUMAB 150 mg<br>N=71 | Placebo<br>N=35 |
|----------------------------|---------------------------|-----------------|
| <b>Taux de LDL-c à S24</b> |                           |                 |
| variation moyenne (DS)     | -45,7 (3,5)               | -6,6 (4,9)      |
| différence versus placebo  | <b>-39,1 (6,0)</b>        |                 |
| p                          | <b>&lt;0,0001</b>         |                 |

Après 24 semaines de traitement la différence de réduction du taux de LDL-c a été significativement supérieure dans le groupe alirocumab 150 mg (-45,7 %, DS : 3,5) par rapport au groupe placebo (-6,6%, DS : 1,6), avec une différence de réduction de 39,1 % (DS : 6,0,  $p < 0,0001$ ).

L'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (*critère secondaire*), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 41% des patients du groupe alirocumab 150 mg Q2S et 5,7% du groupe placebo, OR 11,7 [2,5 ; 53,5], p=0,0016.

## 8.1.2 Hypercholestérolémies non familiale chez des patients à haut risque cardiovasculaire

### 8.1.2.1 Etude COMBO I

Méthode : étude de phase III, comparative alirocumab 75 et 150 mg toutes les deux semaines (Q2S) puis 150 mg (si LDL-c > 70 mg/dl après 12 semaines) versus placebo (2:1) randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 311 patients avec hypercholestérolémie non familiale à haut risque cardiovasculaire non contrôlés (LDL-c > 70 mg/dl) par doses maximales tolérées de statines associées ou non à d'autres hypolipémiants, à 24 semaines et suivis pendant 52 semaines..

La randomisation a été stratifiée sur les antécédents d'IDM ou d'AVC (oui/non) et type de traitement par statines (intensif ou non).

Critères d'inclusion : Patients adultes avec une hypercholestérolémie et antécédents de maladie coronaire<sup>14</sup> ou à risque cardiovasculaire équivalent<sup>15</sup>, non contrôlés malgré un traitement par doses maximales tolérées de statines<sup>12</sup> pendant au moins 2 semaines.

Traitement :

- alirocumab, n=205,
- placebo, n=106.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires (n=45) repose sur les hypothèses suivantes : différence moyenne de la variation des taux de LDL-c de 30% (écart-type 25%), risque  $\alpha$  de 0.05, puissance d'au moins 95 % pour démontrer la supériorité d'alirocumab versus placebo.

Néanmoins, pour répondre aux exigences réglementaires, notamment en termes de suivi de la tolérance, afin d'inclure au minimum 147 patients dans le groupe alirocumab, et en supposant un taux de 10% d'arrêt de traitement au cours de la première période de 3 mois, la taille totale de l'échantillon a finalement été augmentée à 306 (alirocumab : 204, placebo : 102).

Critère de jugement principal : pourcentage de variation des taux de LDL-c à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

Critères de jugement secondaires, notamment : pourcentage de patients atteignant l'objectif : LDL-c < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) à 24 semaines.

---

<sup>14</sup> IDM aigu, IDM silencieux, angor instable, revascularisation coronaire, maladie coronaire diagnostiqué par test invasive ou non).

<sup>15</sup> Incluant un des 4 critères suivants ou plus :

1. Artériopathie périphérique documentée par au moins un des critères suivants : claudication intermittente d'origine artérioscléreuse présumée avec un index brachial < 0,90 au repos, antécédents de claudication intermittente associée à une procédure endovasculaire ou chirurgicale, antécédents d'ischémie des membres associée à une thrombolyse, une procédure endovasculaire ou une intervention chirurgicale.
2. AVC ischémique documenté avec déficit neurologique focal persistant plus de 24 heures.
3. Insuffisance rénale avec un eGFR  $\leq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> d'au moins 3 mois.
4. Antécédents de diabète associé à au moins 2 facteurs de risque : antécédents d'HTA, index brachial  $\leq$  0,90, antécédents de micro ou macro albuminurie, antécédents de rétinopathie préproliférative ou proliférative ou de traitement au laser, antécédents familiaux de maladie coronaire prématurée.

**RESULTATS** : en ITT (cf. tableau 4)

A l'inclusion les groupes de patients étaient globalement comparables à l'exception du pourcentage de femmes inclus dans l'étude : 37,3% dans le groupe alirocumab versus 28% dans le groupe placebo.

Les patients de plus de 75 ans représentaient 10,1% des patients inclus.

Le taux de LDL-c moyen était de 102,2 (31,6) mg/dl.

Le taux de triglycérides était de 147,5 (84,6) mg/dl.

Au total, 59,2% des patients recevaient un traitement intensif par statines et seuls 8,2% recevaient de l'ézétimibe.

**Tableau 4 : variation des taux de LDL-c à S24.**

| Critères de jugement       | ALIROCUMAB (Q2S)<br>N=205 | Placebo (Q2S)<br>N=106 |
|----------------------------|---------------------------|------------------------|
| <b>Taux de LDL-c à S24</b> |                           |                        |
| variation moyenne (DS)     | -48,2 (1,9)               | -2,3 (2,7)             |
| différence versus placebo  | <b>-45,9 (3,3)</b>        |                        |
| p                          | <b>&lt;0,0001</b>         |                        |

Après 24 semaines de traitement la différence de réduction du taux de LDL-c a été significativement supérieure dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg (-48,2 %, DS : 1,9) par rapport au groupe placebo (-2,2%, DS : 2,7), avec une différence de réduction de 45,9 % (DS : 3,3, p<0,0001).

L'objectif cible de 0,7 g/l (*critère 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.

### 8.1.2.2 Etude COMBO II

**Méthode** : étude de phase III, comparative alirocumab 75 mg toutes les deux semaines (Q2S) puis 150 mg (si LDL-c > 70 mg/dl après 12 semaines) versus ézétimibe 10 mg (2:1) randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 720 patients avec hypercholestérolémie non familiale à haut risque cardiovasculaire non contrôlés (LDL-c ≥ 70 ou 100 mg/dl) par doses maximales tolérées de statines associées ou non à d'autres hypolipémiants, à 24 semaines et suivis pendant 104 semaines.

La randomisation a été stratifiée sur les antécédents d'IDM ou d'AVC (oui/non) et type de traitement par statines (intensif ou non).

**Critères d'inclusion** : Patients adultes avec une hypercholestérolémie et antécédents de maladie coronaire<sup>14</sup> ou à risque cardiovasculaire équivalent<sup>15</sup> et non contrôlés malgré un traitement par doses maximales tolérées de statines<sup>12</sup> (4 semaines).

**Traitement** :

- alirocumab, n=479,
- ézétimibe, n=241.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires (n=96) repose sur les hypothèses suivantes : différence moyenne de la variation des taux de LDL-c de 20% (écart-type 25%), risque  $\alpha$  de 0.05, puissance d'au moins 95 % pour démontrer la supériorité d'alirocumab versus ézétimibe.

Néanmoins, pour répondre aux exigences réglementaires, notamment en termes de suivi de la tolérance, afin d'inclure au minimum 316 patients dans le groupe alirocumab, et en supposant un taux de 10% d'arrêt de traitement au cours de la première période de 3 mois, la taille totale de l'échantillon a finalement été augmentée à 660 (alirocumab : 440, ézétimibe : 220).

Critère de jugement principal : pourcentage de variation des taux de LDL-c à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

Critères de jugement secondaires, notamment : pourcentage de patients atteignant l'objectif de LDL-c < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) (24 semaines).

**RESULTATS** : en ITT (cf. tableau 5)

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

Le taux de LDL-c moyen était de 107,3 (35,7) mg/dl.

Le taux de triglycérides était de 155,7 (77,1) mg/dl.

Au total, 66,7% des patients recevaient un traitement intensif par statines et aucun patient ne recevait de l'ézétimibe.

Les patients de plus de 75 ans représentaient 7,9% des patients inclus.

**Tableau 5 : variation des taux de LDL-c à S24.**

| Critères de jugement       | ALIROCUMAB (Q2S)<br>N=479 | Ezétimibe (Q2S)<br>N=241 |
|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <b>Taux de LDL-c à S24</b> |                           |                          |
| variation moyenne (DS)     | -47,7 (1,6)               | -18,0 (2,2)              |
| différence versus placebo  | <b>-29,7 (2,7)</b>        |                          |
| p                          | <b>&lt;0,0001</b>         |                          |

Après 24 semaines de traitement la différence de réduction du taux de LDL-c a été significativement supérieure dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg (-47,7 %, DS : 1,6) par rapport au groupe placebo (-18,0%, DS : 2,2), avec une différence de réduction de 29,7 % (DS : 2,7, p<0,0001).

L'objectif cible de 0,7 g/l (*critère 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.

### 8.1.3 Patients intolérants aux statines : étude ALTERNATIVE

Méthode : étude de phase III, comparative alirocumab 75 et 150 mg Q2S versus ézétimibe 10 mg/j randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 314 patients avec hypercholestérolémie primaire intolérants aux statines<sup>16</sup> suivis pendant 24 semaines.

Un bras contrôle de l'intolérance aux statines (atorvastatine 20 mg/j) a également été inclus.

Critères d'inclusion : Patients adultes avec une hypercholestérolémie primaire (familiale ou non familiale) et à risque cardiovasculaire modéré à très élevé, intolérants aux statines<sup>16</sup>.

Traitement :

- alirocumab Q2S, n=125,
- ézétimibe 10 mg/j, n=126,
- atorvastatine 20 mg, n=63

Le calcul du nombre de sujets nécessaires (n=84) repose sur les hypothèses suivantes : différence moyenne de la variation des taux de LDL-c de 20% (écart-type 25%), risque  $\alpha$  de 0.05, puissance d'au moins 95 % pour démontrer la supériorité d'alirocumab versus ézétimibe.

Néanmoins, pour répondre aux exigences réglementaires, notamment en termes de suivi de la tolérance, afin d'inclure au minimum 100 patients dans le groupe alirocumab, et en supposant un

<sup>16</sup> L'intolérance était définie par l'apparition de symptôme musculo-squelettique avec au moins 2 statines : une à dose initiale et une autre, quelle que soit la dose.

taux de 10% d'arrêt de traitement au cours de la première période de 3 mois, la taille totale de l'échantillon a finalement été augmentée à 250 (alirocumab : 100, ézétimibe : 100, contrôle 50).

Critère de jugement principal : pourcentage de variation des taux de LDL-c à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

#### RESULTATS : en FAS

A l'inclusion les groupes de patients étaient globalement comparables. Le taux de LDL-c moyen était de 191 mg/dl.

Les patients de plus de 75 ans représentaient 14% des patients inclus.

Après 24 semaines de traitement la différence de réduction du taux de LDL-c a été significativement supérieure dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg (-45,0 %, DS : 2,2) par rapport au groupe placebo (-14,6 %, DS : 2,2), avec une différence de réduction de 30,4 % (DS : 3,1,  $p < 0,0001$ ).

### **8.1.4 Données de suivi à long terme : étude LTS 11717 - LONG TERM**

Dans cette étude, l'évaluation de l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion a été considérée comme un objectif secondaire. Pour la méthodologie et les critères d'inclusion se reporter au paragraphe 8.2.1.

#### RESULTATS : en ITT

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

Le taux de LDL-c moyen était de 122,4 (42,2) mg/dl.

Le taux de triglycérides était de 150,9 (83,4) mg/dl.

Dans cette étude de phase III, comparative alirocumab toutes les deux semaines (Q2S) versus placebo (2:1) randomisée en double aveugle, réalisée chez 2 310 patients, une différence significative sur la réduction du taux de LDL-c a été observée entre le groupe alirocumab et le groupe placebo :

- après 24 semaines de traitement : -61 % (0,7) versus 0,8% (1,0) dans le groupe placebo, différence de réduction de 61,9 % (1,3),  $p < 0,0001$ ,
- après 52 semaines de traitement : -56,8 % (0,8) versus 4,4% (1,2), différence de réduction de 61,3 % (1,4),  $p < 0,0001$ .
- après 78 semaines de traitement: -52,4 % (0,9) versus 3,6% (1,3), différence de réduction de 56 % (1,6),  $p < 0,0001$ .

L'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c, défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint :

- à 24 semaines par 80,7% des patients du groupe alirocumab Q2S et 8,5% du groupe placebo, OR 71,5 [51,6 ; 99,1],  $p < 0,0001$ ,
- à 78 semaines par 71,4% des patients du groupe alirocumab Q2S et 8,6% du groupe placebo.

## **08.2 Tolérance**

### **8.2.1 Données issues de l'étude LONG TERM**

Méthode : étude de phase III, comparative alirocumab 150 mg toutes les deux semaines (Q2S) versus placebo (2:1) randomisée en double aveugle évaluant la tolérance à long terme (critère principal) et l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion (critère secondaire) chez 2 310 patients avec hypercholestérolémie à haut risque cardiovasculaire, non contrôlés (LDL-c > 70 mg/dl) par doses maximales tolérées de statines<sup>12</sup> associées ou non à d'autres hypolipémiants, à 24 semaines, 52 et 78 semaines.

### Critères d'inclusion :

Patients adultes avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et antécédents de maladie coronaire<sup>14</sup> ou à risque cardiovasculaire équivalent<sup>15</sup> et non contrôlés malgré un traitement par doses maximales tolérées de statines<sup>12</sup> (4 semaines).

OU

Patients adultes avec une hypercholestérolémie non familiale et antécédents de maladie coronaire<sup>14</sup> ou à risque cardiovasculaire équivalent<sup>15</sup> et non contrôlés malgré un traitement par doses maximales tolérées de statines<sup>12</sup> (4 semaines).

### Traitement :

- alirocumab, n=1 530,
- placebo, n=780.

**RESULTATS :** A la date du rapport soumis à 78 semaines, les patients avaient été exposés à 69,5 semaines de traitement. Au total 2 006 patients ont été exposés pendant au moins 52 semaines et 1 916 à au moins 76 semaines.

Au total, des effets indésirables ont été observés chez 1 255/1 550 (81%) des patients du groupe alirocumab et 650/788 (82,5%) des patients du groupe placebo dont 18,7% considérés comme graves dans le groupe alirocumab et 19,5% dans le groupe placebo.

Des effets indésirables ayant conduit :

- à l'arrêt du traitement ont été observés chez 111/1550 (7,2%) des patients du groupe alirocumab et 46/788 (5,8%) des patients du groupe placebo,
- au décès ont été observés chez 8/1550 (0,5%) des patients du groupe alirocumab et 10/788 (1,3%) des patients du groupe placebo.

Les effets indésirables le plus fréquents ont été, notamment : pharyngites (13,5% versus 13,1%), céphalées 5% versus 5,7%), infections des voies aériennes supérieures (7,4% versus 8,6%), réactions au site d'injection (5,9% versus 4,2%), myalgies (5,4% versus 2,9%) et arthralgies (5,3% versus 6,6%).

D'après une analyse post-hoc réalisée sur les données de l'étude LONG TERM, des événements cardiovasculaires majeurs ont été observés chez 27 patients (1,7%) traités par alirocumab et 26 patients (3,3%) recevant un placebo, avec notamment :

- 32 infarctus du myocarde non-fatal : 14 (0,9%) versus 18 (2,3%),
- 11 événements cérébro-vasculaires : 9 (0,6%) versus 2 (0,3%),
- 1 hospitalisation pour angor instable : 0 versus 1 (0,1%),
- 11 décès cardiovasculaires : 4 (0,3%) versus 7 (0,9%).

## **8.2.2 Données issues de l'analyse groupée des données de tolérance**

Le laboratoire a fourni une analyse groupée des données de tolérance issue de 4 études de phase II et 10 études de phase III.

A la date du 31 août 2014, l'exposition à l'alirocumab était de 2 758,5 patient-années dans les études versus placebo et de 692,2 patient-années dans les études versus ézétimibe. La durée moyenne d'exposition à l'alirocumab était de 58,3 semaines dans les études versus placebo et de 41,9 semaines dans les études versus ézétimibe.

### Événements neurocognitifs d'intérêt (classification HLGT<sup>17</sup>) :

Dans les études versus placebo, la fréquence des EI neurocognitifs est similaire entre les groupes placebo et alirocumab (respectivement 0,7% [9 patients] versus 0,8% [21 patients]).

---

<sup>17</sup> High Level Group Term

Dans les études versus ézétimibe, la fréquence des EI neurocognitifs est également faible sans différence entre les groupes (1,0% dans le groupe ézétimibe [6 patients] versus 0,9% dans le groupe alirocumab [8 patients]).

#### Événements cardiovasculaires :

Dans les études de phase III, des événements cardiovasculaires majeurs (MACE) ont été observés chez 52 patients du groupe alirocumab (1,6%) et 33 patients du groupe contrôle<sup>18</sup> (1,8%), HR 0,81 [0,52 ; 1,25] avec notamment :

- 53 infarctus du myocarde non-fatal : 30 (0,9%) versus 23 (1,3%),
- 15 événements cérébro-vasculaires : 12 (0,4%) versus 3 (0,2%),
- 3 hospitalisations pour angor instable : 2 (<0,1%) versus 1 (<0,1%),
- 17 décès cardiovasculaires : 8 (0,3%) versus 9 (0,5%).

Dans les études versus placebo, des MACE ont été observés chez 35 patients du groupe alirocumab (1,5%) et 27 patients du groupe placebo (2,3%), HR = 0,65 [0,40 ; 1,08].

Dans les études versus ézétimibe, des MACE ont été observés chez 17 patients du groupe alirocumab (2%) et 6 patients du groupe ézétimibe (1%), HR=1,51 [0,59 ; 3,85].

#### Diabète :

Dans les études versus placebo, l'incidence des événements de type « diabète » a été de 3,4% dans le groupe alirocumab (n=83) et de 3,1% (n=40) dans le groupe placebo.

Dans les études versus ézétimibe, l'incidence des événements de type « diabète » a été de 2,0% dans le groupe alirocumab (n=17) et de 2,8 % (n=17) dans le groupe ézétimibe.

#### Troubles musculaires

Dans les études versus placebo, la fréquence de survenue des EI musculo-squelettiques d'intérêt spécifique a été similaire entre les groupes placebo et alirocumab : 197 patients (15,4%) du groupe placebo et 373 patients (15,1%) du groupe alirocumab.

Dans les études versus ézétimibe, l'analyse des EI musculo-squelettiques d'intérêt spécifique a été faite uniquement sur l'étude ALTERNATIVE, la grande majorité de ces EI provenant de cette étude. En effet, seuls des patients ayant une intolérance documentée aux statines liée à des événements musculo-squelettiques ont été inclus dans cette étude. Elle montre une fréquence plus élevée dans les groupes ézétimibe (41,1%, [51 patients]), et atorvastatine (46%, [29 patients]) que dans le groupe alirocumab (32,5%, [41 patients]).

#### Décès toutes causes :

Aucun décès n'a été rapporté dans les études de phase II.

Trente-sept décès ont été rapportés au cours des études de phase III, 17 (0,9%) dans le groupe contrôle incluant placebo et ézétimibe et 20 (0,6%) dans le groupe alirocumab.

### **8.2.3 Données issues du RCP**

Selon le RCP : « Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures et un prurit. »

#### Immunogénicité / Anticorps anti-médicament :

Selon le RCP : « Dans les études de phase 3, 4,8 % des patients traités par l'alirocumab ont présenté des anticorps anti-alirocumab au cours du traitement versus 0,6 % dans le groupe contrôle (placebo ou ézétimibe). La majorité de ces patients ont présenté des taux faibles et

---

<sup>18</sup> Placebo ou ézétimibe

transitoires d'anticorps anti-alirocumab, sans activité neutralisante. Chez les patients ayant présenté des anticorps anti-alirocumab, aucune différence sur l'efficacité, la sécurité et la durée d'exposition à l'alirocumab n'a été observée, comparativement aux patients n'ayant pas présenté d'anticorps anti-alirocumab, à l'exception d'un taux plus élevé de réactions au site d'injection. Seul 1,2 % des patients ont présenté des anticorps neutralisants, tous ces patients étaient dans le groupe alirocumab. La plupart de ces patients n'ont eu qu'un seul échantillon neutralisant positif. Seuls 10 patients (0,3 %) ont présenté deux échantillons neutralisants positifs ou plus. Les données ne suggèrent aucune corrélation entre la présence d'anticorps neutralisants et l'efficacité sur la baisse du taux de LDL-c ou la sécurité.

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. »

## 8.2.4 Données issues du PGR

Le PGR a identifié :

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

\* : inférieur à 0,25 g/L

Le laboratoire précise que le registre post-étude ODYSSEY OUTCOMES est destiné à fournir des données sur les augmentations et diminutions de dose sur des périodes prolongées ainsi que sur l'impact clinique potentiel de taux très bas de LDL-c pendant une période prolongée. Ce registre comprendra également une évaluation neurocognitive.

## 08.3 Résumé & discussion

L'analyse de l'efficacité et la tolérance de PRALUENT repose sur 7 études 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.

### Principales données d'efficacité

#### Hypercholestérolémies familiales hétérozygotes

Dans l'étude de phase III EFC 12492 (FH I), randomisée en double aveugle, réalisée chez 485 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 Q2S versus placebo Q2S : -48,8 % (1,6) dans le groupe alirocumab Q2S versus 9,1% (1,6), différence -57,9 % (2,7), p<0,0001.

Dans cette étude, l'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 72,2% des patients du groupe alirocumab Q2S et 2,4% du groupe placebo, OR 156 [48,9 ; 498,1], p<0,0001.

Dans l'étude de phase III CL 1112 (ODYSSEY FH II), randomisée en double aveugle, réalisée chez 247 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 Q2S versus placebo Q2S: -48,7 % (1,9) dans le groupe alirocumab 75 mg Q2S versus 2,8% (2,8), différence -51,4 % (3,4),  $p < 0,0001$ .

Dans cette étude, l'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 81,2% des patients du groupe alirocumab Q2S et 11,3% du groupe placebo, OR 52,2 [20,9 ; 130],  $p < 0,0001$ .

Dans l'étude de phase III EFC 12732 (HIGH FH), randomisée en double aveugle, réalisée chez 106 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 Q2S versus placebo Q2S : -45,7 % (3,5) dans le groupe alirocumab Q2S versus -6,6% (1,6), différence -39,1 % (6,0),  $p < 0,0001$ .

L'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 41% des patients du groupe alirocumab Q2S et 5,7% du groupe placebo, OR 11,7 [2,5 ; 53,5],  $p = 0,0016$ .

#### Patients à haut risque cardiovasculaire

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],  $p < 0,0001$ .

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

Dans l'étude de phase III (ALTERNATIVE), comparative, randomisée en double aveugle réalisée chez 314 patients, après 24 semaines de traitement une réduction significativement supérieure ( $p < 0,0001$ ) du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab versus ézétimibe : -45 % (2,2) versus -14,6 % (2,2), différence -30,4 % (3,1),  $p < 0,0001$ .

#### Données de suivi à long terme

Dans l'étude LONG TERM, réalisée chez 2 310 patients avec hypercholestérolémie à haut risque cardiovasculaire, une réduction significativement supérieure des taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 150 mg versus placebo :

- après 24 semaines de traitement : -61 % (0,7) versus 0,8% (1,0) dans le groupe placebo, différence -61,9 % (1,3),  $p < 0,0001$ ,
- après 52 semaines de traitement : -56,8 % (0,8) versus 4,4% (1,2), différence -61,3 % (1,4),  $p < 0,0001$ .
- après 78 semaines de traitement: -52,4 % (0,9) versus 3,6% (1,3), différence -56 % (1,6),  $p < 0,0001$ .

L'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c, défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint :

- à 24 semaines par 80,7% des patients du groupe alirocumab 150 mg Q2S et 8,5% du groupe placebo, OR 71,5 [51,6 ; 99,1],  $p < 0,0001$ ,
- à 78 semaines par 71,4% des patients du groupe alirocumab 150 mg Q2S et 8,6% du groupe placebo.

### **Principales données de tolérance**

Selon le RCP : « Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures et un prurit. »

En ce qui concerne l'immunogénicité, le RCP précise : « Dans les études de phase 3, 4,8 % des patients traités par l'alirocumab ont présenté des anticorps anti-alirocumab au cours du traitement versus 0,6 % dans le groupe contrôle (placebo ou ézétimibe). La majorité de ces patients ont présenté des taux faibles et transitoires d'anticorps anti-alirocumab, sans activité neutralisante. Chez les patients ayant présenté des anticorps anti-alirocumab, aucune différence sur l'efficacité, la sécurité et la durée d'exposition à l'alirocumab n'a été observée, comparativement aux patients n'ayant pas présenté d'anticorps anti-alirocumab, à l'exception d'un taux plus élevé de réactions au site d'injection. Seul 1,2 % des patients ont présenté des anticorps neutralisants, tous ces patients étaient dans le groupe alirocumab. La plupart de ces patients n'ont eu qu'un seul échantillon neutralisant positif. Seuls 10 patients (0,3 %) ont présenté deux échantillons neutralisant positifs ou plus. Les données ne suggèrent aucune corrélation entre la présence d'anticorps neutralisants et l'efficacité sur la baisse du taux de LDL-c ou la sécurité. 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. »

### **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-c sur les fonctions neurocognitives (étude en cours) et le risque de diabète,
- le développement d'anticorps.

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

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

## **08.4 Programme d'études**

Le laboratoire nous a informés des études en cours :

- Une étude évaluant l'efficacité de PRALUENT sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires (ODYSSEY OUTCOMES [CVOT], fin de l'étude prévue en décembre 2017, 18 000 patients recrutés),
- Une étude de tolérance en ouvert (ODYSSEY APPRISE),
- Une étude chez des patients traités par aphérèse (ODYSSEY ESCAPE).

Le registre post-étude ODYSSEY OUTCOMES fournira également des données sur les augmentations et diminutions de dose sur des périodes prolongées ainsi que sur l'impact clinique potentiel de taux très bas de LDL-c pendant une période prolongée. Ce registre comprendra également une évaluation neurocognitive.

## **09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

---

### **Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte**

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

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

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

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

### **Hypercholestérolémie familiale**

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 LDL-c depuis la naissance.

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

La prise en charge repose sur la prescription d'hypolipémiants ; les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteintes des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou la cholestyramine. Malgré l'ensemble des traitements hypolipémiants disponibles, certains patients peuvent cependant rester non contrôlés.

Des aphèreses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées. La prise en charge médicamenteuse doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques.

### **Place de PRALUENT dans la stratégie thérapeutique :**

Compte tenu de :

- la démonstration d'efficacité de PRALUENT uniquement en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c) ;
- 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 en ce qui concerne son impact sur les fonctions neurocognitives le développement d'anticorps et les effets hépatiques,
- des incertitudes en termes d'observance,

la place de PRALUENT dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie.

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

## 010.1 Service Médical Rendu

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

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

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

▀ Compte tenu de :

- la démonstration d'efficacité de PRALUENT uniquement en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c) ;
  - 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 en ce qui concerne son impact sur les fonctions neurocognitives le développement d'anticorps et les effets hépatiques,
  - des incertitudes en termes d'observance,
- la place de PRALUENT dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie.

▀ Les spécialités PRALUENT (alirocumab) entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

▀ Il existe de nombreuses alternatives disponibles.

#### ▀ Intérêt de santé publique :

En France, le poids sur la santé publique des maladies cardio- et cérébro-vasculaires est majeur. Les cardiopathies ischémiques représentent en effet la 2<sup>ème</sup> cause de décès, tant pour les hommes que pour les femmes<sup>19</sup> et les accidents vasculaires cérébraux sont la première cause de handicap acquis chez l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité en France<sup>20</sup>, et la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez la femme. En France, selon les données du registre FAST-MI 2010, il est estimé que 43% des patients avec un SCA présentent une hypercholestérolémie<sup>21</sup>.

La réduction de la mortalité associée aux cardiopathies ischémiques, la réduction des séquelles fonctionnelles associées aux AVC et l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités

<sup>19</sup> Données InVS issues du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm/CépiDc) <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques> consulté le 28/09/2015

<sup>20</sup> La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France : Synthèse du rapport présenté par le Dr Elisabeth Fery-Lemonnier- Juin 2009

<sup>21</sup> Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, Puymirat E, Mulak G, Drouet E, Pace B, Schultz E, Bataille V, Ferrières J, Simon T, Danchin N; FAST-MI 2010 Investigators. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. Heart 2012;98(9):699-705.

établies<sup>22</sup>. Bien que l'objectif de réduire la mortalité associée aux cardiopathies ischémiques ait été atteint poursuivant une tendance déjà amorcée antérieurement, sa reconduite a été proposée par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) en 2010<sup>23</sup> en raison du niveau de mortalité actuel encore élevé et susceptible d'être encore infléchi par la conjonction d'actions d'amélioration et de contrôle des facteurs de risque et d'optimisation de la prise en charge et du traitement médicamenteux. L'amélioration de la prévention des syndromes coronaires aigus demeure donc un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, l'efficacité de l'alirocumab n'a été démontrée que sur un critère intermédiaire à moyen terme (diminution importante du taux sérique de LDL-c de l'ordre de 40-60% jusqu'à 78 semaines par rapport au placebo et de l'ordre de 30% à 24 semaines par rapport à l'ézétimibe). Ainsi, l'impact de l'alirocumab sur la morbidité (événements cardiovasculaires) et sur la mortalité (cardiovasculaire et totale) n'est à ce jour pas démontré (résultats attendus de l'étude ODYSSEY OUTCOMES en 2017) et ne peut donc pas être quantifié.

Par ailleurs, les données comparant l'impact de l'adjonction de alirocumab à un traitement bien conduit par statines versus l'adjonction d'Ezétrol sont limitées (étude COMBO II).

La fréquence de survenue d'événements indésirables tels que les réactions allergiques (10,9% versus 8,7% dans le groupe placebo), les troubles neurologiques (3,4% versus 2,4% dans le groupe ézetimibe), les événements cardiovasculaires majeurs (2,0% vs 1,0% dans le groupe ézetimibe) est accrue dans le groupe traité par alirocumab et aucune donnée sur l'évolution de la qualité de vie des patients traités n'est disponible.

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

- de la faible proportion de patients français inclus dans les essais (131/4 533) et des différences de profil entre les patients inclus dans les essais et les patients français au vu des données du registre FAST-MI 2010 et des données de prescription des statines, notamment en termes d'âge (31% de 75 ans et plus dans FAST-MI<sup>21</sup> et 25 à 28% issues de l'EPPM en 2006-2008<sup>24</sup> versus 7,2% dans les essais) et de leur niveau de risque cardiovasculaire (82,8% des patients présents étaient à très haut risque cardiovasculaire) ;
- des incertitudes sur les conséquences d'ajouter un traitement supplémentaire injectable par alirocumab aux statines notamment en termes d'observance.

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

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

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

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

**Dans l'attente des résultats de l'étude de morbi-mortalité, la Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications «Praluent**

---

<sup>22</sup> objectifs 69 et 72 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'actions national des AVC 2010-2014, Plan « pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011

<sup>23</sup> Haut Conseil de la Santé Publique. Objectifs de santé publique Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004 ; Propositions. Rapport. Avril 2010.

<sup>24</sup> « Efficacité et efficacité des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines » HAS juillet 2010.

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

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

L'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. » et aux posologies de l'AMM.

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

## 010.3 Population cible

Sans objet

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

### ► Demandes de données

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'aphérèse.

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.