HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Repatha[®] (evolocumab)
AMGEN

Date de validation par la CEESP : 8 décembre 2015

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

Abréviations	4
1. Avis de la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	5
1.2.1 Analyse coût-efficacité.....	5
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	6
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	6
1.4 Données complémentaires.....	7
2. Synthèse de l'analyse critique	8
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	10
3.1 Objet de la demande	10
3.2 Produit et indication concernés par la demande	10
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	11
3.4 Historique du remboursement	11
3.5 Documents support de l'analyse critique	12
4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	13
4.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	13
4.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs	13
4.1.2 Analyse critique de l'objectif	13
4.2 Choix structurants concernant l'étude économique.....	13
4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	13
4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	14
4.3 La modélisation	16
4.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs	16
4.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	26
4.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	29
4.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	29
4.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	30
4.5 Mesure et valorisation des coûts.....	31
4.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	31
4.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	32
4.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	33
4.6.1 Présentation par les auteurs.....	33
4.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	42
5. Annexe 3 – Echange avec l'industriel	44
Bibliographie	52

Abréviations

AMM.....	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR....	Amélioration du Service Médical Rendu
AVC.....	Accident vasculaire cérébral
CEESP..	Commission évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
ECV.....	Événement cardiovasculaire
EI.....	Événement indésirable
HAS.....	Haute Autorité de Santé
HF.....	Hyperlipidémie familiale
HFhé.....	Hyperlipidémie familiale hétérozygote
HFho.....	Hyperlipidémie familiale homozygote
HR.....	Hazard ratio
HT.....	Hors taxe
IC.....	Insuffisance cardiaque
IDM	Infarctus du myocarde
LDL.....	<i>low-density lipoprotein</i>
PPTTC ..	Prix Public Toutes Taxes Comprises
PS.....	Prévention secondaire
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RCV	Risque cardiovasculaire
RDCR....	Ratio différentiel coût-résultat
SCA.....	Syndrome coronarien aigu
TTC.....	Toutes taxes comprises

1. Avis de la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude présentée par l'industriel évalue l'efficience de l'évolucumab (Repatha®) dans l'indication pour laquelle une ASMR importante, de niveau II, est sollicitée (indication restreinte par rapport à l'indication d'AMM).

L'évaluation porte sur la spécialité Repatha® en association avec un traitement hypolipémiant (statine±autre hypolipémiant) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients à haut/très haut risque cardiovasculaire notamment :

- les patients en prévention secondaire ayant un antécédent de SCA ou AVC ;
- les patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et à haut risque cardiovasculaire ;
- les adultes et adolescents à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication du produit.

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret n° 2012-1116 du 02 octobre 2012.

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-efficacité

Le dossier soulève une réserve majeure partielle, pour l'étude concernant les patients en prévention secondaire, ainsi que des réserves importantes.

Indépendamment des sous-populations d'analyse, la méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique soulève quatre réserves importantes, qui portent sur :

- le choix d'un comparateur global statine±ezetimibe, dans la mesure où il ne permet pas de documenter l'efficience de Repatha® en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- l'absence de données en morbi-mortalité de Repatha®, qui impose le recours à un critère d'efficacité biologique ainsi qu'à une estimation indirecte de l'effet traitement dans les deux bras du modèle (via des équations de risque dans le bras comparateur et un lien entre réduction de LDL et réduction des ECV dans le bras Repatha®) générant une incertitude importante ;
- le choix d'une structure atypique, intégrant des états combinés nécessitant des hypothèses fortes ;
- l'absence d'analyses de sensibilité, qui ne permet pas de caractériser l'incertitude sur l'estimation des risques d'ECV en prévention secondaire (hors la calibration sur la mortalité SCA et AVC), sur la répartition du risque global entre les ECV et sur l'hypothèse d'un effet traitement constant dans le temps.

Des réserves spécifiques aux sous-populations sont émises, dont une réserve majeure en prévention secondaire et deux réserves importantes dans les populations de patients souffrant d'une hypercholestérolémie familiale.

En prévention secondaire, la méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique soulève une réserve majeure, visant l'absence de robustesse des données introduites dans le modèle pour documenter le critère de réduction du LDLc (analyse en sous-groupe de l'essai LAPLACE2, versus statines seules).

Chez les patients hétérozygotes, la méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique proposée est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante, visant la méthode de dérivation du sur-risque appliqué sur cette population pour les événements cardiovasculaires et la mortalité en prévention primaire.

Chez les patients homozygotes, la méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique proposée est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante, visant l'incertitude générée par l'utilisation d'équations de risque inadaptées au niveau de risque cardiovasculaire particulièrement élevé de ces patients, malgré le travail de calibration réalisé.

La totalité des réserves sont détaillées dans l'annexe de l'avis et synthétisées page 8.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

La CEESP souligne que les résultats présentés reposent sur un critère biologique intermédiaire avec une incertitude forte quant à son extrapolation en termes de morbi-mortalité.

La CEESP note que l'acceptabilité des résultats présentés est variable selon les sous-populations étudiées.

- Considérant la réserve méthodologique majeure émise sur la sous-population des patients en prévention secondaire, la CEESP conclut que l'efficience n'est pas démontrée chez ces patients, qui représentent 86% de la population cible.
- Chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale, le RDCR estimé moyen de Repatha® versus statine±ezetimibe est de 95 264 €/QALY [IC95% 70 313€/QALY – 132 249 €/QALY] chez les patients hétérozygotes à haut risque cardiovasculaire, et de 49 388 €/QALY [IC95% 34 267 €/QALY – 65 390 €/QALY] chez les patients homozygotes. Dans ces deux populations, les RDCR sont vraisemblablement mésestimés.
- o Dans la population hétérozygote, il existe un risque de sous-estimation du RDCR lié à l'application d'un sur-risque d'événements cardiovasculaires par rapport à la population en prévention secondaire.
- o Dans la population homozygote, il existe un risque de surestimation du RDCR lié à la difficulté de modéliser le risque cardiovasculaire chez ses patients. Ce risque n'est pas quantifiable.

Les RDCR sont proportionnels à une variation du prix de Repatha®.

La CEESP attire l'attention sur le fait que le rapport coût-résultat de Repatha® sera fortement influencé par les conditions d'utilisation du produit en pratique clinique, ce qui nécessite un encadrement strict des prescriptions. Si cette situation est envisageable chez les patients homozygotes (100 à 150 patients/an), elle pose des difficultés réelles de mise en œuvre et de coût chez les patients hétérozygotes. En effet, le diagnostic de certitude de l'hypercholestérolémie familiale est posé par génétique moléculaire, et celui-ci n'est pas considéré dans l'analyse de l'efficience. Il

existe un risque fort de dérive de prescription de Repatha® chez les patients hétérozygotes, compte tenu de leur nombre potentiel (25 000 patients/an, pouvant aller jusque 65 000 patients/an si le dépistage s'améliore) et de la difficulté de définir la notion de haut risque chez ces patients. L'extension des prescriptions se traduirait par une augmentation du RDCR dans cette sous-population.

Par ailleurs, la CEESP insiste sur le niveau de prix revendiqué par rapport aux gains de santé estimés à long terme pour Repatha® (résultats extrapolés sur des critères biologiques nécessitant d'être confirmés par des données de morbi-mortalité, après actualisation à un taux de 4%). En effet, les gains moyens d'espérance de vie sont peu importants relativement à l'espérance de vie moyenne estimée à 13 années avec les traitements de fond déjà disponibles (à l'exclusion des patients homozygotes) : de 6 mois en prévention secondaire à 9 mois chez les patients hétérozygotes. Compte tenu du coût du traitement au prix revendiqué, cela se traduit par un RDCR moyen très élevé de 136 729 €/QALY en prévention secondaire (86% de la population cible) et un RDCR moyen élevé de 95 264 €/QALY, vraisemblablement sous-estimé, chez les patients hétérozygotes à haut risque cardiovasculaire (14% de la population cible).

Enfin, la CEESP rappelle que si le produit est le premier représentant de sa classe thérapeutique, un second produit appartenant à la même classe thérapeutique a obtenu une AMM européenne dans la même indication en septembre 2015.

La CEESP souligne que les résultats présentés ci-dessous reposent sur un critère biologique intermédiaire avec une incertitude forte quant à son extrapolation en termes de morbi-mortalité.

- L'efficience de Repatha® en adjonction à un traitement par statine±ezetimibe n'est pas démontrée chez les patients en prévention secondaire, présentant une hypercholestérolémie non contrôlée (N=156 000, soit 86% de la population cible).
- Le RDCR est très élevé (95 264 €/QALY) chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (N=25 000, soit 14%). Il est vraisemblablement sous-estimé et il existe un risque de dérive de prescription pouvant se traduire par une augmentation du RDCR.
- Le RDCR est estimé à 49 388 €/QALY chez les patients souffrant d'une hypercholestérolémie familiale homozygote, sous réserve d'un encadrement des prescriptions permettant de circonscrire le remboursement à ces patients (N=100 à 150).

1.4 Données complémentaires

Une évaluation de l'efficience de Repatha® est attendue sur la base des données de morbi-mortalité de l'étude Fourier. Il est attendu, en particulier, une évaluation de l'efficience de Repatha® en prévention secondaire.

Afin de préciser la place de Repatha® dans la stratégie thérapeutique, il serait préférable de distinguer dans cette évaluation les deux comparateurs « statines seules » et « statines + ezetimibe ».

2. Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1 : Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants
Non identification par les auteurs du comparateur Lojuxta dans la population HFho et du comparateur Praluent dans la population PS et non argumentation de l'absence d'impact attendu sur l'efficience du produit.	-
Choix d'un comparateur global « statine +/- ezetimibe » ne permettant pas d'estimer l'efficience de Repatha® en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique.	+
Modélisation
La structure sélectionnée pour le modèle est atypique et l'utilisation des 13 états composites reposent sur des hypothèses fortes	+
Absence de données en morbi-mortalité <ul style="list-style-type: none"> - Modélisation du risque de base par des équations de risque, qui nécessitent une calibration sur données françaises, avec travail de validation externe. - Hypothèse testée en analyse de sensibilité, mais non discutée, générant une incertitude très importante : le lien observé avec les statines entre la réduction du LDLc et la réduction des ECV est transposable à Repatha®, malgré un mécanisme d'action différent. 	+
La population utilisée pour estimer le facteur de calibration appliqué dans l'état trouble cardiovasculaire établi ne correspond pas à la population définie dans le modèle.	-
Facteur d'ajustement de Framingham sur les ECV observé sur une population d'homme	-
Prévention secondaire. Données d'efficacité de Repatha® non robustes. <ul style="list-style-type: none"> - Analyse non prévue au protocole mais pré-spécifiée dans le « supplemental statistical analysis plan » d'un sous-groupe « prévention secondaire » représentant 11% de la population incluse dans l'essai LAPLACE-2 (N=222), dont 63 patients avec un LDLc>130mg/dL (40 sous Repatha® ; 15 sous statines ; 8 sous statine+ezetimibe). - Efficacité estimée chez des patients avec des taux de LDLc>70mg/dL, traités par statines seules ne correspondant pas à la population d'analyse. 	++
Population HFhe. Application de facteurs de correction dont la validité est incertaine (surestimation du risque d'événements cardiovasculaires ; incertitude sur le risque de mortalité en prévention primaire). Données d'efficacité de Repatha® issues d'une analyse non prévue au protocole mais pré-spécifiée dans le « supplemental statistical analysis plan » d'un sous-groupe « haut risque » représentant 95% de la population incluse dans l'essai Rutherford-2.	+
Population HFho. Manque de validité des équations de risque.	+
Mesure et valorisation des coûts
Valorisation des ECV en phase aigüe et chronique fondées sur des sources de données trop anciennes.	-
Comptabilisation dans la population en prévention secondaire, d'un coût de traitement par ezetimibe alors que les données d'efficacité sont estimées versus statines seules (impact faible sur le RDCR).	-
Résultats et analyses de sensibilité
Les résultats en mortalité sont sous-estimés en prévention secondaire et chez les patients hétérozygotes (plus de 20% de patients en vie à 90 ans).	-

<p>Absence de certaines analyses de sensibilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sur la répartition du risque global entre les ECV (données REACH issues d'une population avec exclusion des cas sévères) ; - sur les facteurs de calibration de l'équation de REACH permettant d'intégrer tous les événements d'intérêt dans l'estimation du risque global et sur la répartition du risque global en fonction des ECV ; - sur l'hypothèse d'un effet constant sur la durée. 	+
---	--	---	--

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation économique de l'évolucumab (Repatha®) dans son indication est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire AMGEN dans le cadre d'une première inscription sur la liste des médicaments agréés aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116 :

- l'industriel revendique une ASMR II pour son indication ;
- le chiffre d'affaires prévisionnel toutes indications confondues a été estimé à près de [REDACTED] euros TTC pour la 2^{ème} année de commercialisation ;
- l'industriel revendique un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie, à travers une incidence sur l'organisation des soins (réduction des hospitalisations pour événements cardiovasculaires et réduction des traitements par aphérèse).

3.2 Produit et indication concernés par la demande

L'évolucumab (Repatha®) est le premier représentant de sa classe. Il s'agit d'une immunoglobuline monoclonale humaine de type IgG2, avec un nouveau mode d'action¹.

L'effet de Repatha® sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été déterminé. Les résultats d'une étude en morbi-mortalité, incluant plus de 25 000 patients, sont attendus pour 2017 (étude FOURIER). L'efficacité de Repatha® a été évaluée sur la réduction du taux de LDLc à 10/12 semaines.

Indications concernées par la demande

Le produit est indiqué :

- (1) Chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en adjonction au régime alimentaire :
- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDLc sous statine à dose maximale tolérée ;
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.
- (2) Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

¹ L'évolucumab inhibe la PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9) humaine en se liant à elle. Il empêche ainsi le PCSK9 de se fixer aux récepteurs du LDL (LDLR) à la surface des cellules hépatiques, ce qui évite la dégradation des LDLR hépatiques. L'augmentation du nombre de LDLR hépatiques se traduit par une réduction associée de LDLc sérique.

La demande d'inscription établie par l'industriel est restreinte par rapport à l'indication de l'AMM.

La demande d'inscription concerne les patients à haut/très haut risque CV ayant une hypercholestérolémie non contrôlée avec un LDLc > 130 mg/dl sous statine à dose maximale tolérée :

- patients en prévention secondaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu ou AVC ;
- patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et à haut risque cardiovasculaire ;
- patients avec une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'hypercholestérolémie est guidée par le niveau de LDLc à atteindre, défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire du patient, selon une stratégie d'intensification progressive : mesures hygiéno-diététiques, adjonction d'une statine avec la possibilité d'augmenter l'intensité du traitement, association d'un autre agent hypolipémiant (principalement ezetimibe ; chélateurs des acides biliaires, fibrate).

La prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale homozygote est organisée en centre spécialisé. Un traitement par LDL-aphérèses doit être envisagé.

Selon l'industriel, l'évolucumab (Repatha®) devra être utilisé en association à une statine seule ou à une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes, chez les patients à haut ou très haut risque ayant une hypercholestérolémie non contrôlée avec un LDLc > 130 mg/dl sous statine à dose maximale tolérée (cf. population concernée par la demande d'inscription ci-dessus).

Son administration s'effectue en dose fixe, par voie sous-cutanée. Il s'agit d'un traitement continu qui devrait se poursuivre vie entière.

Population cible

La population concernée par la demande d'inscription est estimée par l'industriel à environ 180 000 patients par an en France², pouvant atteindre 220 000 patients à 10 ans si le taux de diagnostic des hypercholestérolémies familiales s'améliore pour atteindre 60%.

Sur cette population de 180 000 patients, les patients en prévention secondaire représentent 86% des patients (156 000, dont 10 000 ayant subi un SCA récent). L'HFhé représente 25 000 patients et l'HFho représente 100/150 patients.

Selon ses calculs, la population rejointe à 5 ans est estimée à ■■■■■ patients par an.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'autorisation européenne de mise sur le marché de l'évolucumab (Repatha®) dans l'indication concernée par la demande a été accordée le 17 juillet 2015.

3.4 Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Le laboratoire revendique un PFHT de ■■■■■ € (soit un PPTTC de ■■■■■ €) pour une injection.

² L'estimation par l'industriel de la population cible et de la population rejointe n'a pas fait l'objet d'une expertise de la part de la HAS.

Selon l'industriel, la dépense annuelle moyenne par patient à ce prix est estimée à [REDACTED] € (PPTTC). Le montant remboursable annuel attendu à 5 ans au prix revendiqué est estimé à [REDACTED] M€ (PPTTC).

3.5 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique est fondée sur trois documents transmis par l'industriel à la HAS.

- Le rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (Dépôt le 23 juillet 2015)
- Le rapport technique et ses annexes « Repatha® Rapport technique – Evaluation médico-économique » mis à jour suite à l'échange technique.
- Les réponses aux questions posées par la HAS lors de l'échange technique.

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 2 : analyse critique de l'étude médico-économique, annexe 3 : synthèse de l'analyse critique, annexe 4 : liste des questions techniques).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier.

- La note d'intérêt économique soumise au CEPS,
- Le rapport soumis à la Commission de la transparence.
- La version électronique du modèle économique au format Excel mis à jour suite à l'échange technique.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

4.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

4.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'évaluation a pour objectif d'analyser l'efficacité de Repatha®, en évaluant le rapport différentiel coût-résultat de Repatha® comparé à la prise en charge actuelle en France, dans plusieurs populations à haut risque cardiovasculaire (patients en prévention secondaire avec un antécédent de SCA ou AV, patients HFhe à haut risque cardiovasculaire, patients HFho) dont le taux de LDLc reste non contrôlé >130mg/dl sous statine à dose maximale tolérée.

4.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif est clairement défini et l'évaluation présentée répond à cet objectif.

L'évaluation de l'efficacité du produit doit être strictement interprétée dans ce cadre, à savoir un LDLc >130 mg/dl sous statines à dose maximale tolérée. L'efficacité du produit est inconnue dans une situation de prescription chez des patients avec un LDLc<130 mg/dl ou chez qui la dose maximale tolérée de statine n'est pas atteinte.

L'évaluation proposée ne permet pas de documenter l'efficacité de Repatha® en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique chez les patients en prévention secondaire relativement à la prescription d'un autre hypolipémiant, en particulier l'ézetimibe.

L'efficacité de Repatha® chez des patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées n'est pas évaluée.

4.2 Choix structurants concernant l'étude économique

4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'étude réalisée est une analyse coût-utilité dont le résultat est exprimé en coût par QALY.

L'étude est complétée par une analyse de type coût-efficacité dont le critère de résultat de santé est le nombre d'années de vie gagnées.

► La perspective

La perspective retenue pour l'évaluation des coûts est qualifiée de collective.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel retenu est la vie entière des patients.

Le taux d'actualisation est de 4% jusqu'à 30 ans, avec une décroissance jusqu'à 2% au-delà. Il est appliqué aux coûts et aux résultats de chaque traitement.

► La population d'analyse

La population d'analyse (patients >130mg sous statine à dose maximale) est en fait scindée en quatre sous-populations visées par la restriction de remboursement demandée :

- Population PS : patients en prévention secondaire avec un antécédent de SCA ou AVC. Une sous-population d'analyse est identifiée : patients en prévention secondaire avec un SCA récent (<12 mois).
- Population HFhe : patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et à haut risque cardiovasculaire.
- Population HFho : patients avec une hypercholestérolémie familiale homozygote

► Les stratégies comparées

Les stratégies comparées sont :

- Repatha® + traitement de fond
- Traitement de fond.

La définition théorique retenue par l'industriel pour le traitement médicamenteux de fond est la même dans les trois populations. Il s'agit de schémas de statines intensifs (atorvastatine 80mg ; rosuvastatine 20mg), avec ou sans autre hypolipémiant (le plus souvent ezetimibe). Dans les hypercholestérolémies familiales sévères, le traitement de fond peut intégrer un traitement par aphérese.

4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse principale de type coût-utilité complétée par l'analyse coût-efficacité sur les années de vie gagnées est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► La perspective

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans autre précision.

La perspective retenue est cependant acceptée dans le cadre de cette analyse.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel vie entière est adapté au caractère chronique de la maladie et conforme aux recommandations de la HAS.

Le taux d'actualisation retenu est conforme aux recommandations de la HAS.

► La population d'analyse

La population d'analyse est cohérente avec une population à haut risque, telle que définie par l'industriel dans sa revendication d'une l'ASMR II (population d'analyse restreinte par rapport à la population de l'AMM). Le choix de définir quatre sous-populations est également cohérent.

Cependant, la population d'analyse est définie selon des règles précises de prescription qui restreignent la population cible par rapport à la population définie dans l'AMM. En pratique réelle, il existe une incertitude sur le respect par les prescripteurs de la restriction définie par l'industriel.

En particulier, la définition des patients à « haut/très haut risque » reste floue chez les patients HFhé³, ce qui la rend difficilement utilisable pour identifier des patients cibles en pratique courante. Il existe plusieurs définitions différentes (ex : ESC/EAS 2011, NSFA 2013). A titre illustratif, l'industriel utilise six définitions différentes du « haut risque » dans l'analyse statistique ad-doc de Repatha® pour la population HFhé.

Le modèle ne permet pas d'estimer un RDCR moyen sur la population d'analyse globale, seulement sur les quatre sous-populations.

► Les stratégies comparées

Identification des comparateurs pertinents

Deux critiques sont formulées sur l'identification des comparateurs pertinents.

- Dans les indications PS et HFhé, les comparateurs cliniquement pertinents sont les statines, en association ou non à EZETROL (ézétimibe). L'industriel a choisi de définir un comparateur combinant les statines seules et les statines+ézétimibe. Pour permettre une évaluation de l'efficience en fonction de la place dans la stratégie thérapeutique, il aurait fallu adopter deux comparateurs distinguant statines seules d'une part et statines associée à ezetimibe d'autre part.
- L'industriel ne mentionne pas deux autres comparateurs, dont la non intégration aurait dû être discutée. (1) Dans la population secondaire, un concurrent appartenant à la même classe thérapeutique a obtenu son AMM en septembre 2015. Considérant la concomitance du développement des deux produits, la stratégie comparée pour la population PS est acceptable. (2) Dans l'indication HFho, LOJUXTA (elomitapide) a reçu en janvier 2014 un SMR important en cas de HFho non contrôlée, et un ASMR IV en association à un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphérèses (n'est à ce jour pas sur le marché). Considérant que LOJUXTA ne possède pas de données cliniques comparatives, la stratégie comparée pour la population HFho est adaptée.

Analyse de la correspondance entre le comparateur définis dans l'évaluation et les comparateurs mobilisés dans les essais pour estimer l'efficacité relative de Repatha®.

Le comparateur défini est statine±ezetimibe.

Concernant l'essai LAPLACE2, utilisé pour documenter l'efficacité de Repatha® en prévention secondaire, la prescription d'ezetimibe était un critère de stratification secondaire et concerne une minorité des patients inclus (20/222). Les données cliniques entrées dans le modèle ne correspondent pas à la définition théorique du comparateur, puisqu'elles sont observées uniquement chez des patients sous statines seules (N=202).

L'évaluation du RDCR doit donc s'entendre versus statines seules dans la population en prévention secondaire.

Dans les essais RUTHERFORD et TELSA, le traitement de fond contient de l'ezetimibe pour respectivement 62% des patients (HFhe) et plus de 90% des patients (HFho).

Analyse de la correspondance entre le comparateur définis dans l'évaluation et les comparateurs mobilisés dans les essais pour estimer le risque de base sous traitement de fond.

Dans les cohortes utilisées pour estimer le risque de base, les traitements de fond ne correspondent pas à la définition théorique retenue d'une prescription de statines à dose maximale tolérée. Par exemple, pour l'équation de Framingham utilisée dans le modèle pour estimer le risque de

³ Dans ce sous-groupe à « haut risque CV », les patients devaient présenter au moins l'un des critères suivant : (1) antécédent CV (angor en rapport avec une maladie coronaire, infarctus du myocarde, pontage aorto-coronaire, AIT ou AVC ischémique) ; (2) présence de xanthomes ou d'arc cornéen précoce ; (3) LDL-c basal > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) ; (4) au moins l'un des FDR (fumeur actif, diabète de type 2, HTA, antécédents familiaux d'événement CV) ; (5) Lp(a) >125 mmol/l (NSFA, 2013).

base en prévention primaire, ils correspondent au traitement standard sur les périodes 1968-1975 puis 1984-1987. Les statines n'étaient pas prescrites en prévention primaire. Pour l'équation issue de REACH, utilisée dans le modèle pour estimer le risque de base en prévention secondaire, la période d'inclusion est plus récente (entre décembre 2003 et juin 2004, avec un suivi de 24 mois maximum) et 69,2% des patients étaient sous statines. L'équation de risque inclut le traitement par statine comme facteur et la prédiction des risques dans le modèle a été réalisée en considérant que les patients étaient traités par statines.

Il existe un risque de surestimation du risque de base dans le modèle, spécialement en prévention primaire, dans la mesure où le traitement de fond qui a servi à estimer les équations de risque est ancien.

Un travail de calibration sur données françaises a été réalisé pour prendre en compte une potentielle mésestimation des risques de base à partir des études PRIME (prévention primaire), FAST-MI et Daubail (prévention secondaire). En l'absence d'une comparaison des traitements de fond reçus dans ces études avec les traitements de fond actuels, il n'est pas possible de savoir si la calibration permet de réduire cette limite.

Impact de l'hypothèse d'un traitement de fond à dose maximale tolérée.

Le traitement de fond est défini à dose maximale. Or, il existe un risque qu'evolocumab soit prescrit en vie réelle chez des patients dont le traitement par statine n'est pas optimisé (non atteinte de la dose maximale tolérée ou problèmes d'observance). Selon les données d'un registre fournies par l'industriel, si 84% des patients souffrant d'HFhe recevaient un traitement hypolipimédiant, seuls 29% étaient traités sur le dosage maximal. L'impact sur le RDCR d'une remise en question en pratique réelle de cette restriction de prescription n'est pas quantifiable.

Il y a distorsion entre le coût du traitement standard (coût calculé sur la base d'un traitement à dose maximale) et l'efficacité du traitement standard (données de cohorte, avec un taux potentiellement important de patients dont le traitement est sous-optimisé).

4.3 La modélisation

4.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle utilisé est un modèle multi-état de type Markov de cohorte.

L'industriel justifie le choix d'un modèle de cohorte par : une faible variabilité interindividuelle liée aux caractéristiques ou à l'histoire des individus, l'homogénéité de l'effet traitement entre les différents groupes étudiés dans les essais cliniques.

Description des états de santé

Le modèle comprend 22 états, dont 1 état prévention primaire, 7 états caractérisant la survenue d'un événement cardiovasculaire (phase aiguë, phase chronique), un état décès (cf. figure ci-dessous), et 13 états combinés caractérisant la survenue de plusieurs ECV.

- L'état « troubles cardiovasculaires établis » correspond à la survenue d'un angor stable, d'une revascularisation en l'absence d'IDM (intervention coronarienne percutanée ou pontage aorto-coronarien), d'une ischémie cérébrale transitoire, d'une sténose carotidienne, d'un anévrisme de l'aorte abdominale ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
- L'état « syndrome coronarien aigu » (SCA) correspond à la survenue d'un IDM ou d'un angor instable.

- L'état « accident vasculaire cérébral » (AVC).
- L'état « Insuffisance cardiaque » (IC)
- L'état « mort » correspond aux décès lié à un ECV (en distinguant AVC et événement coronarien) et aux décès non liés à un ECV.

Figure 1 : Modèle de Markov (source : rapport technique actualisé, octobre 2015)

En plus des 9 états représentés ci-dessus, 13 états combinant plusieurs événements sont introduits dans le modèle afin de permettre la récurrence d'événements cardiovasculaires dans le temps.

- Post-SCA + AVC / Post-SCA + IC
- Post-AVC + SCA / Post-AVC + IC
- Post-IC + SCA / Post-IC + AVC
- Post-SCA + Post-AVC / Post-IC+ Post-SCA / Post-AVC + Post-IC
- Post-SCA + Post-AVC+IC / Post-IC+ Post-SCA+AVC / Post-AVC + Post-IC+SCA
- Post-SCA + Post-AVC+Post-IC

L'état, ou les états, d'entrée dans le modèle varient selon la sous-population simulée.

- Population PS : SCA ; post-SCA ; post-AVC
- Population PS-SCA : SCA
- Population HFhe : Aucun événement ; trouble cardiovasculaire établi ; post-SCA ; post-AVC

- Population HFho : Aucun événement ; trouble cardiovasculaire établi ; post-SCA

Les événements transitionnels

Les événements qui peuvent faire transiter d'un cycle à un autre sont les événements cardiovasculaires, le décès et la chronicisation de l'état de santé.

Événements intercurrents du modèle

Deux événements intercurrents sont modélisés.

- Une procédure d'aphérèse peut intervenir dans les deux sous-populations HF. Dans le bras Repatha®, les arrêts du traitement par aphaérèse sont appliqués dès le premier cycle.
- Un arrêt du traitement peut intervenir à chaque cycle pour l'intervention évaluée (Repatha®+Traitement de fond). Aucun arrêt de traitement n'est modélisé dans le bras comparateur (Traitement de fond).

Principales hypothèses simplificatrices de modélisation

- Dans les états combinés, le coût, l'utilité et la probabilité de transition, correspondent respectivement au coût, à l'utilité et à la probabilité de transition de l'événement le plus impactant. Cette hypothèse est présentée comme conservatrice.
- Le patient ne reste qu'un cycle dans les états SCA, AVC, IC
- Aucun événement indésirable (EI) des traitements n'est modélisé. Cette hypothèse repose sur les données regroupées de 14 études cliniques de phase II et III qui indiquent que le profil de tolérance (nature et incidence des EI) à court terme est similaire dans les différents bras, ainsi que le taux de sortie de l'essai pour effet secondaire.
- Il est considéré que la prescription de Repatha® est continue sur la totalité de la durée de simulation.
- Les patients en arrêt de traitement retrouvent le niveau de LDLc antérieur à l'instauration du traitement.
- Un seuil de réduction du niveau de LDLc est fixé à 40mg/dL, en dessous duquel une réduction supplémentaire est supposée ne plus ajouter de bénéfice en termes de réduction de risque d'ECV.

Gestion de la dimension temporelle

- Une durée de simulation maximale jusqu'à la 90^{ème} année de la cohorte est appliquée. De par l'âge des patients à l'entrée du modèle, les durées de simulation considérées pour chacune des populations sont résumées dans le tableau ci-dessous. Une analyse de sensibilité permet de simuler la trajectoire des patients jusqu'à la 75^{ème} année de la cohorte.

Age à l'entrée du modèle	Horizon temporel considéré pour l'analyse de référence	Horizon temporel considéré pour l'analyse de sensibilité
Population PS	57.00 (57 considéré)	33	18
Population PS-SCA	63.16 (63 considéré)	27	12
Population HFhe	48.91 (49 considéré)	41	26
Population HFho	30.65 (30 considéré)	59	44

- Les cycles du modèle durent 1 an, ce qui permet une évaluation du risque cardiovasculaire (RCV) chaque année en considérant une mise à jour de l'âge des patients. Une correction de demi-cycle a été intégrée pour le calcul des coûts et des résultats de santé.

- Méthodes d'extrapolation :
- o L'extrapolation dans le temps des risques d'événements cérébro-cardiovasculaires sous traitement standard est réalisée par la modélisation d'équations de risque.
- o L'extrapolation dans le temps de l'efficacité de Répatha sur le taux de LDLc repose sur une hypothèse d'effet constant. L'effet observé à 10/12 semaines est donc appliqué sur toute la durée de simulation.

► La population simulée

Les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle pour chacune des cohortes simulées sont issues de bases de données françaises.

- Population PS : cohorte CDPA (patients atteints d'hypercholestérolémie avec un antécédent de syndrome coronarien ou d'AVC).
- Population PS-SCA : cohorte FAST-MI (patients atteints d'hypercholestérolémie avec un antécédent récent de SCA)
- Population HFhe : Registre rétrospectif de la NSFA (patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote)
- Population HFho : essai clinique TESLA (patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote).

Tableau 2 : caractéristiques des populations simulées (source : rapport technique, juillet 2015)

Paramètre	Population 1	Population 2	Population 3
PS	PS-SCA	HFhe	HFho
Taille de l'échantillon	234	220	346	49
Age (moyenne arrondie, en années)	57	63	49	31
Femmes (%)	17.52%	34.55%	55.20%	48.98%
Fumeur (%)	29.49%	31.45% ⁱ	25.10% ^a	12.24%
Diabète de type 2 (%)	15.81%	28.20%	4.34%	6.12%
Traitement antihypertenseur (%)	69.23% ^b	54.55%	17.63% ^b	10.20%
Acide acétylsalicylique (%)	94.40% ^c	94.40%	94.40% ^c	94.40% ^c
Pression artérielle systolique (moyenne, en mm Hg)	143.00	143.00 ^j	118.46	118.46 ^h
Indice de Masse Corporelle (moyenne)	27.00	27.59	25.54	25.54 ⁱ
Indice de Masse Corporelle < 20 (%)	8.08% ^d	5.88% ^d	11.27% ^d	11.27% ^d
Taux de LDL-c (moyenne, en mg/dL)	167.05 ^g	145.48 ^k	176.40 ^e	349.45
Taux de HDL-c (moyenne, en mg/dL)	48.34 ^g	48.34	54.47 ^e	38.67
Triglycérides (moyenne, en mg /dL)	170.15 ^g	170.15	107.57 ^e	47.67
Cholestérol total	249.42 ^g	227.85	251.93 ^e	408.72
Prévention secondaire (%)	100.00%	100.00%	13.01%	51.02%
Fibrillation atriale (%)	11.70% ^f	11.70% ^f	11.70% ^f	11.70% ^f
Nombre de lits vasculaires	1.212 ^f	1.212 ^f	1.212 ^f	1.212 ^f

a) recalculé (pourcentage de fumeurs parmi les données non manquantes)

b) utilisation du pourcentage de patients présentant une hypertension

c) fixé à la même valeur que les patients de la population PS-SCA

d) recalculé à partir de la moyenne et l'écart-type en faisant l'hypothèse que l'indice de masse corporelle suit une distribution normale

e) patients traités par statines

f) issu de l'étude REACH (Wilson *et al.* 2012)

g) patients traités par statines avec LDL-c>130mg/dL

h) dans FAST-MI, les patients non contrôlés n'étant pas tous traités, le taux est recalculé : pour les 45% de patients non traités par statines, une réduction de 50% a été appliquée pour refléter la réduction de LDL-c sous traitement (=187.72*55% + 187.72*45%*50%)

i) fixé à la même valeur que les patients de la population HFhe en l'absence de donnée

La distribution des cohortes à l'entrée dans le modèle varie selon la sous-population simulée.

Etat à l'entrée du modèle	Population 1	Population 2	Population 3
PS ¹	PS-SCA	HFhe ³	HFho ⁴
Patients en prévention primaire	0%	0%	86.99%	48.98%
Patients en prévention secondaire	100%	100%	13.01%	51.02%
Trouble cardio-vasculaire établi	-	-	6.67%	87.8%
Syndrome coronarien aigu	6.67%	100%	-	-
Post - syndrome coronarien aigu	59.83%	-	86.67%	12.2%
Accident vasculaire cérébral	-	-	-	-
Post - accident vasculaire cérébral	33.50%	-	6.67%	-
Post - syndrome coronarien aigu + Post - accident vasculaire cérébral	-	-	-	-

1) Source : Cohorte CDPA, Seguro et al (2015)

2) Source : Données NSFA (n=346)

3) Source : essai TESLA (n=49)

► L'estimation des probabilités de transition

Synthèse des principales étapes pour l'estimation des probabilités de transition.

Estimation des risques d'ECV sous traitement de fond

- Simulation du risque global cardiovasculaire sous traitement standard à partir d'équations prédictives paramétrées et calibrées en prévention primaire et secondaire.
- Répartition du risque global par type d'événements.
- Pour les patients en hypercholestérolémie familiale, un facteur de correction est appliqué pour tenir compte de la surexposition au risque dû au caractère familial de leur condition.

Estimation des risques d'ECV sous Repatha® :

Les conséquences de la mise sous traitement sont modélisées en deux étapes : d'abord le traitement réduit le taux de LDLc, puis cette réduction du LDLc réduit le risque d'ECV.

- Estimation de la réduction en valeur absolue du taux de LDLc à partir de l'efficacité relative de Repatha et du taux de LDLc à l'inclusion
- Application de la réduction du taux d'ECV liée à la réduction du taux de LDLc aux taux d'ECV estimés sous traitement de fond
- Conversion en probabilité de transition

Risque d'événement cardiovasculaire (ECV) sous traitement standard

a) Risque d'ECV global

▲ Sources de données

L'industriel identifie six sources pour prédire le risque cardiovasculaire global⁴ : (1) les travaux développés à partir des équations prédictives de Framingham (D'Agostino, 1994 ; D'Agostino, 2000 ; D'Agostino, 2008 ; D'Agostino, 2012) ; (2) les travaux développés à partir du registre REACH (Wilson, 2012) ; (3) le modèle SCORE (Graham 2007, Conroy 2003) ; (4) l'étude DECODE (Balkau 2000, Balkau 2004) ; (5) l'équation QRISK2 et (6) l'approche multi-équation (Laurier, 1994 ; Bouhannick, 2006 ; Wolf, 1991) appliquée par la HAS dans son évaluation des classes d'antihypertenseurs (HAS, 2013).

⁴ Les sources soulignées sont les deux sources retenues pour l'évaluation.

Une analyse des spécificités de chaque méthode a permis de sélectionner les méthodes les plus pertinentes dans le cadre de la modélisation (équation prédictive de Framingham en prévention primaire et équation établie à partir du registre REACH en prévention secondaire).

- Le modèle SCORE ne permet de prédire que des événements de mortalité en prévention primaire. Il n'est pas applicable à des patients en prévention secondaire ou à des hypercholestérolémies familiales.
- Les équations issues de l'étude DECODE ne sont validées que chez des patients diabétiques.
- L'équation QRISK2 a été estimée sur une population britannique. Aucune transposition de cette équation n'est disponible pour la France.
- L'approche multi-équation appliquée dans le modèle HAS sur l'hypertension est rendue caduque par la publication de travaux récents, ajustables à la population française et plus adaptés à la modélisation.

▲ Données introduites dans le modèle

L'approche retenue pour estimer le risque global d'ECV sous traitement standard repose sur deux équations prédictives, qui ont été calibrées pour correspondre aux risques d'ECV observés en France.

En prévention primaire, l'équation de Framingham surestime le risque d'événement cardiovasculaire (maladie coronarienne et AVC). Selon l'étude de Majed et al. (étude PRIME), cette équation donne des résultats corrects en divisant les risque par un facteur de 2.23, qui est intégré dans l'évaluation.

En prévention secondaire, l'équation issue du registre REACH pose deux difficultés : (1) elle ne permet pas de prendre en compte les insuffisances cardiaques et les angors instables ; (2) elle sous-estime le risque de mortalité post-ECV à 1 an.

- (1) Des facteurs d'ajustement ont été estimés à partir des événements observés dans le sous-groupe des patients français du registre REACH (Saboutet 2008). Pour prendre en compte l'IC et l'angor instable, le risque global estimé par l'équation REACH est corrigé du facteur d'ajustement correspondant à l'ECV initial (Maladie cardiovasculaire établie ; Maladie coronarienne ; Maladie cérébrovasculaire).
- (2) La sous-estimation du risque de mortalité est expliquée par l'inclusion de patients moins sévères qu'en vie réelle⁵. Un facteur d'ajustement est appliqué la première année suivant un SCA (11.19) ou un AVC (20.89). Il a été estimé en rapportant les taux de mortalité publiés (FAST-MI et Daubail) aux taux de mortalité prédits.

⁵ Le registre REACH (couvrant 44 pays) a inclus des patients âgés d'au moins 45 ans, présentant 3 facteurs de risque cardiovasculaire ou plus (20%), ou souffrant d'une maladie athérombotique établie (80%), c'est-à-dire d'une maladie coronaire, cérébrovasculaire, ou souffrant d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Les patients avec un événement en cours, hospitalisés ou ayant des difficultés pour se déplacer, sont exclus.

Tableau 3 : Equations prédictives introduites dans le modèle

Prévention primaire	Prévention secondaire
Données sources	Cohorte Framingham Heart study Cohorte Framingham Offspring study	Registre REACH
Modélisation	Equation prédictive basée sur modèle de Cox (D'Agostino, 2008)	Equation prédictive basé sur modèle de Cox (Wilson, 2012)
Evénements pré-dits	Maladie coronarienne (décès, IDM, angine de poitrine). Maladie cérébrovasculaire (AVC ischémiques et hémorragiques, AIT). Insuffisance cardiaque. Autres EVC (Artériopathie oblitérante des membres inférieurs).	EVC majeurs (Infarctus du myocarde, Maladie cérébrovasculaire, Mortalité cardio-vasculaire). Risque global = ECV majeurs x facteur correction Maladie CV établie : 2.5833 SCA : 2.7962 AVC : 1.7966 IC : 2.7962
Facteurs de risque	Age, PAS, CT, HDLc, antihypertenseurs, diabète, tabac.	Age, sexe, IMC, nbre de lits vasculaires, événement cardiaque < 12 mois, insuffisance cardiaque, Fibrillation Auriculaire, Statines, AAS, diabète, tabac.
Calibration sur données françaises	Etude PRIME (Majed, 2013) Facteur de correction : 2.23*	Facteurs de correction sur les événements fatals à 1 an : - pour SCA récent : 11.1883 (Cohorte FAST-MI, Puymirat 2013) - pour AVC : 20.8920 (Cohorte de patients hospitalisés à Dijon pour un AVC, Dautail, 2014). Ces risques de surmortalité ne sont appliqués qu'un an après l'évènement aigu.

* Le facteur de correction est estimé sur une population d'hommes, d'âge moyen 50-59 ans avec un taux négligeable de patients avec hypercholestérolémie.

b) Répartition selon le type d'ECV

La méthode de répartition du risque global par type d'évènement repose sur deux sources :

- Prévention primaire : cohorte britannique (CPRD et HES) suivant des patients diabétiques. La distribution des ECV et des ECV fatals dans chaque état du modèle a été estimée par des modèles de régression multinomiaux en fonction de l'âge du patient (tableaux 19 et 20 du rapport technique actualisé, octobre 2015)
- Prévention secondaire : cohorte des patients français de REACH, avec une période de suivi de 1 an. La répartition du risque après un IC est la même qu'après un SCA.

SCA	AVC	IC	Décès SCA	Décès AVC
Patients avec troubles CV établis	40.32%	12.10%	29.03%	14.27%	4.28%
Patients avec historique SCA	43.71%	9.27%	28.48%	15.30%	3.25%
Patients avec historique AVC	22.64%	32.08%	29.25%	6.64%	9.40%
Patients avec historique IC	43.71%	9.27%	28.48%	15.30%	3.25%

c) Correction d'un facteur d'aggravation dans l'hypercholestérolémie familiale.

▲ Sources de données et données introduites dans le modèle

HF hétérozygote	HF homozygote*
Mortalité (prévention primaire)	HR=3.13 [IC95% 1.03-6.47] Séguro et al. (2015)	HR=6.26
Mortalité (prévention secondaire)	HR=2.21 [IC95% 1.20-4.08] Danchin et al. (2015)	HR=4.21
ECV	HR=7.10 [IC95% 5.7-8.7] Benn et al. (2012)	HR=14.20

* Les risques sont supposés 2 fois supérieurs aux patients en HF hétérozygote (Horton, 2009).

Hypothèses associées à l'évaluation des risques ECV

- Le risque d'ECV est plafonné au risque atteint à l'âge de 85 ans.
- En l'absence de données, le facteur de correction appliqué à l'équation de Framingham pour prédire le risque d'ECV chez les femmes est celui déterminé sur une cohorte d'hommes (2.23).
- La distribution des ECV en prévention primaire chez des patients diabétiques traités par schéma de statines intensif (étude CPRD-HES) est représentative de la distribution des ECV en prévention primaire.
- La distribution des ECV en Angleterre (étude CPRD-HES) est comparable à la distribution des ECV en France. Selon l'industriel, si le risque d'événement global est connu comme étant supérieur au Royaume-Uni, la différence en termes de distribution d'événement n'a jamais été mise en évidence.
- Aucune correction pour l'hypercholestérolémie familiale n'est appliquée sur le risque d'AVC (Neil et al. 2008) et sur le risque de décès non cardiovasculaire.

Risque de mortalité sous traitement standard

La mortalité pour ECV est estimée à partir des mêmes équations prédictives que celles utilisées pour le risque global d'ECV, avec la même méthode pour distinguer la mortalité post-AVC et la mortalité post-SCA.

La mortalité pour autre cause est estimée à partir des données de décès non ECV du centre épidémiologique sur les causes médicales de décès (Inserm – Cepidc).

Risque cérébro-cardiovasculaire sous Repatha®

Le risque d'EVC sous Repatha® est estimé à partir des risques d'ECV sous traitement standard, lesquels sont corrigés en fonction de la baisse du taux de LDLc observée à 10/12 semaines dans les essais (PS et Hfhe : moyenne des taux observés à 10 semaine et 12 semaines) et de l'impact de cette réduction sur le risque d'EVC estimé à partir de la publication de Baigent et al. (2010).

La publication de Baigent et al. présente des méta-analyses incluant des ECR impliquant au moins 1000 sujets, avec une durée de traitement par statine d'au moins 2 ans.

Hypothèses associées à l'évaluation des risques ECV dans le bras Repatha®

- En attendant les données d'efficacité de Repatha® en termes de morbi-mortalité (étude Fourier en cours), la réduction du taux de LDLc est utilisée comme mesure intermédiaire pour estimer la réduction de RCV dans le bras Repatha®.
- Le modèle fait l'hypothèse que l'efficacité à 10/12 semaines, considérée pour le premier cycle, est maintenue pendant toute la durée de traitement. Selon l'industriel, cette hypothèse repose sur deux éléments : (1) aucun anticorps neutralisant n'a été détecté au cours

des diverses études cliniques de Repatha® ; (2) les données observées sur un suivi de 2 ans (Osler2) indiquent une constance de l'effet traitement.

Tableau 4 : Moyenne de réduction du LDLc associée à Repatha® dans les essais

Population	Paramètre	Valeur	Essai clinique source
PS PS-SCA	Moyenne du % de réduction à 10 et 12 semaines du LDLc dans la population en prévention secondaire	-65.85% [-73.31 ; -58.39]	LAPLACE-2 Analyse non prévue au protocole*
HFhe	Moyenne du % de réduction à 10 et 12 semaines du LDLc dans la population de patients atteints de HFhe à haut risque	-62.65% [-66.89 ; -58.40]	RUTHERFORD-2 Analyse non prévue au protocole*
HFho	Moyenne du % de réduction à 12 semaines du LDLc dans la population de patients atteints de HFho.	-32.12% [-45.05 ; -19.18]	TESLA

Analyse non prévue au protocole mais pré-spécifiée dans le « supplemental statistical analysis plan »

Tableau 5 : réduction du risque d'ECV par réduction du taux de LDLc

EVC	Réduction d'ECV pour 1 mmol/L du taux de LDLc	Source : Baigent et al. 2010
SCA	0.71 [0.58 – 0.87]	Tableau 2 (+ vs – de statines)
AVC	0.69 [0.50 – 0.95]	Tableau 2 (+ vs – de statines)
Mortalité liée à une maladie coronarienne	0.80 [0.74 – 0.87]	Tableau 5 (CHD death)
Mortalité liée à un AVC	0.96 [0.84 – 1.09] 1.04 [0.77 – 1.44] Par hypothèse fixée à 1	Tableau 5 (Ischemic stroke)

► L'estimation des probabilités d'occurrence d'un événement intercurrent

Sources de données et méthode d'estimation

- Arrêts de traitement par Repatha

Le taux de patients persistants est estimé à 76% sur les deux premiers cycles, avec une réduction de 0,15% par mois à partir de 2 ans (Naderi 2012). Après 20 ans, le modèle estime que 35% des patients en prévention secondaire sont encore sous traitement (43% chez les patients HFhe).

- Arrêt du traitement par apharesèse

Le taux de patients traités par apharesèse est issu de l'étude TAUSSIG pour les patients HFho et du rapport NSFA pour les patients HFhe.

La réduction du % de patients traités par apharesèse est issue de l'étude TAUSSIG. Elle correspond aux patients qui ont arrêté ce traitement (4/16 pour les patients HFhe ; 2/34 pour les patients HFhe) ou qui ont réduit la fréquence des séances (1/16 pour les patients HFhe ; 3/34 pour les patients HFhe). Ces derniers sont pondérés d'un facteur de 0,5 pour estimer la diminution (et non l'arrêt) des séances.

Données introduites dans le modèle

Proportion de patients traités par apharèse	Réduction du % de patients traités par apharèse
HFhe	Primaire	0%	Rapport NSFA	28%	Etude TAUSSIG (résultats intermédiaires)
Secondaire	7.53%	Rapport NSFA
HFho	Primaire et secondaire	34%	Etude TAUSSIG (résultats intermédiaires)	10%	Etude TAUSSIG (résultats intermédiaires)

► Validation et calibration du modèle

En plus d'une validation interne, les auteurs ont réalisé des validations externes du modèle. Ces validations externes consistaient à comparer les prédictions du modèle avec des données publiées. Elles sont résumées dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 6 : Validation externe des risques de base des patients avec un niveau de LDL-c non-contrôlé sous traitement standard

Sous-population	Taux/ Événement testé	Horizon temporel	Sources	Conclusion sur la validité du modèle	Impact de l'incertitude sur le RDCR
PS	Événements majeures (Mortalité CV, IdM ou AVC)	3 ans	PEGASUS- TIMI54 (Bonaca <i>et al.</i> 2015).	L'équation de REACH calibrée semble vraisemblable
HFhe/HFho Mortalité cardiovasculaire en prévention primaire	Risques de mortalité	10 ans	Modèle SCORE	L'équation de Framingham calibrée semble sous-estimer le risque d'ECV fatals	Surestimation
HFhe	Taux d'évènement fatal et non fatal	10 ans	Base de données de la NSFA	Incertaine (Définition des coronaropathies différentes entre les deux sources)
HFho	Événements majeures (Mortalité CV, IdM ou AVC)	30 ans	Raal et al. (2011) / <i>Data on file</i> (base de données du Pr. Bruckert ;	Sous-estimation importante / Validation limitée du modèle sur cette sous-population	Surestimation

Tableau 7 : Validation externe des risques de base des patients avec un niveau de LDL-c contrôlé (Repatha®)

Sous-population	Événement testé	HT	Sources	Conclusion	Impact de l'incertitude sur le RDCR
PS-SCA	RCV	7 ans	IMPROVE-IT (Cannon <i>et al.</i> 2015	L'équation de REACH sous-estime les ECV majeurs et surestime la mortalité cardiovasculaire	Incertain

Tableau 8 : Validation de la relation entre le taux de LDL-c et le risque de mortalité

Sous-population	Taux/ Événement testé	Horizon temporel	Sources	Conclusion	Impact de l'incertitude sur le RDCR
HFhe/PS	HR de la mortalité en fonction du taux de LDL-c (toute cause et cardio- vasculaire)	15 ans	NHANES III, Doran et al. (2014)	Incertaine (Niveau de RCV difficilement comparable entre les populations)	Incertain

4.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle est adapté au caractère chronique de la maladie, au mode d'action du traitement et à l'évolution de la maladie après traitement.

Description des états et des événements du modèle

Les états du modèle sont adaptés à l'histoire naturelle de la pathologie.

Les 13 états modélisés pour prendre en compte l'incidence d'un nouvel ECV, mis en place pour palier au cycle d'un an et à la limite du modèle de Markov, génèrent une incertitude en fonction des coûts et des utilités appliqués.

Principales hypothèses simplificatrices

- La structure sélectionnée pour le modèle est atypique et l'utilisation des 13 états composites reposent sur des hypothèses fortes. Les coûts, les utilités, les risques d'événements cardiovasculaires appliqués pour ces états cumulés reposent sur des hypothèses aléatoires et ont un impact majeur sur les résultats. En effet, le RDCR augmente de 28% en changeant les hypothèses pour la population PS (ex : considérer le dernier événement plutôt que le plus sévère) entraînant un RDCR à 169 057€.
- L'hypothèse d'un seul cycle dans les états aigus est justifiée par le choix d'une durée de cycle longue.
- L'absence d'événement indésirable est justifiée, bien qu'il existe une incertitude sur les événements indésirables liés à Repatha® (fonctions neurocognitives, risque de diabète) et concernant le développement d'anticorps.
- L'hypothèse d'une prescription continue de Repatha® sur la durée de simulation est acceptable.
- L'hypothèse d'un retour au niveau de LDLc après l'arrêt de traitement est acceptable.
- L'hypothèse d'un seuil plancher de LDLc, en-deçà duquel une réduction supplémentaire du LDLc n'aurait pas d'impact sur le RCV est acceptable, sans aucun impact sur le RDCR.

► **Prise en compte de la dimension temporelle**

- La durée de simulation maximale jusqu'à la 90^{ème} année de la cohorte n'est pas comparée aux données d'espérance de vie des patients à haut risque cardiovasculaire.
- La durée des cycles peut apparaître comme longue. L'impact d'une correction en demi-cycle sur des cycles de 1 an n'est pas discuté, surtout sur les états aigus dans lesquels le patient reste 1 cycle ou dans le modèle PS-SCA où la totalité de la cohorte entre dans l'état SCA.
- La méthode d'extrapolation par la modélisation d'équation de risque est adaptée.

► **La population simulée**

Les quatre cohortes simulées sont adaptées.

► **L'estimation des probabilités**

Risque d'événement cérébro-cardiovasculaire (ECV) sous traitement standard

Risque d'ECV global

Le choix des deux équations de risque est bien argumenté.

Le facteur d'ajustement de l'équation de Framingham repose sur l'étude de Majed et al. (2.23) Il diffère des facteurs d'ajustement estimé par Marchant et al pour les événements coronariens (2.9 chez les hommes, 1.9 chez les femmes) et les ECV fatals (1.5 chez les hommes, 1.3 chez les femmes). Le choix du facteur d'ajustement issu de Majed n'est pas discuté. Par ailleurs, il est supposé que le facteur d'ajustement pour les femmes est égal au facteur estimé sur une population masculine. Les facteurs estimés par Marchant et al. tendent à invalider cette hypothèse.

Le facteur de correction appliqué au risque global d'ECV majeur dans l'état trouble cardiovasculaire établi a été estimé sur l'effectif total de la cohorte française et non sur un sous-groupe correspondant à la définition retenue dans le modèle pour cet état.

L'utilisation de la cohorte française du registre REACH pour estimer la répartition du risque global sur les différents ECV génère une incertitude en raison des critères d'inclusions des patients dans ce registre. Après exclusion des patients avec un événement en cours, hospitalisés ou ayant des difficultés pour se déplacer, il est impossible de savoir si la répartition des ECV dans cette cohorte correspond à la répartition observée en vie réelle.

Facteur d'aggravation pour HF

L'application d'un facteur de correction chez les patients HF est discutable en raison des études retenues pour établir ces facteurs.

Le risque d'évènement cardiovasculaire est surévalué dans la population HFhé. En effet, le facteur de calibration de 7,1 a été obtenu par Benn et al (2012) en comparant la population générale et les patients HFhé. Ce facteur est appliqué par l'industriel sur une population déjà à haut risque dans le modèle (population en prévention secondaire) et de fait surestime le risque d'ECV pour la population HFhé. Le RDCR est sensible à ce paramètre, mais les analyses de sensibilité réalisées ne permettent pas de quantifier l'impact d'une variation simultanée de sa valeur en prévention primaire et secondaire.

La donnée issue de l'étude française de Danchin et al. (2015) sur le sur-risque de mortalité en prévention secondaire est acceptable.

Le sur-risque de mortalité en prévention primaire est extrapolé à partir des données issues de l'étude de Seguro et al., dont l'objectif n'est pas de mesurer le sur-risque des patients HFhe versus patients non HFhe. La méthode par laquelle un sur-risque de 3.13 a été dérivé des données publiées n'est pas expliquée. Cette valeur reste très incertaine ; le RDCR est relativement sensible à ce paramètre (-18% ; +9%).

Efficacité de repatha®

L'effet de Repatha® sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas connu et les résultats de l'étude Fournier seront disponibles en 2017. Le recours à un critère intermédiaire est donc incontournable en attendant les données de morbi-mortalité.

L'effet traitement sur les événements cardiovasculaires est modélisé via le LDLc, facteur non utilisé par les équations de risque pour estimer la progression de l'hypercholestérolémie. Cela nécessite le recours à une étape supplémentaire faisant appel à la modélisation d'un lien entre réduction du LDLc et réduction des ECV.

- Concernant la réduction du LDL-c dans les populations PS et HFhe

Les données d'efficacité utilisées dans le modèle, pour les populations HFhe et PS, proviennent d'analyses en sous-groupe chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Ces analyses n'étaient pas prévues au protocole de l'essai clinique et contiennent un nombre limité de patients. La stratification utilisée pour la randomisation dans chacune de ces deux études n'a pas été maintenue.

Le sous-groupe de patients en prévention secondaire représente 11,7% (N=222) de la population globale de l'étude LAPLACE-2.

L'analyse statistique non prévue au protocole mais pré-spécifiée dans le « supplemental statistical analysis plan » envoyée par l'industriel lors de l'échange technique précise que ce sous-groupe inclut tous les patients dont le LDL-c était supérieur à 70mg/dL. L'effectif des patients correspondant à la population d'analyse (LDL-c > 130mg/dL) est extrêmement faible (N=63). Une autre analyse en sous-groupe, non discutée par l'industriel dans son rapport technique, présente les résultats de Repatha® dans une population de patients avec un LDL-c > 130mg/dL. La réduction du LDLc dans ce sous-groupe versus statines seules est de 54,5% (N=55) contre 65,85% (N=202) sur les patients avec un LDLc > 70mg/dL.

Le sous-groupe de patients HFHe à « haut risque CV » représente 95% (N=311) de la population globale de l'étude RUTHERFORD-2. Les caractéristiques à l'inclusion pour le sous-groupe étaient généralement similaires à celles de la population globale.

Pour les sous-populations PS et HFhé, l'efficacité entrée dans le modèle est une moyenne des données mesurées à 10 et 12 semaines. Ce choix méthodologique n'est pas justifié par l'industriel. L'efficacité moyenne sur les semaines 10/12 dans les deux essais est supérieure à l'efficacité sur la semaine 12.

Pour les sous-populations PS et HFhé, les données d'efficacité de Repatha® sont disponibles également en comparaison à l'association de statines et d'ezetimibe, mais n'ont pas été intégrées dans l'analyse médico-économique. L'analyse en sous-groupe présentée est à interpréter avec une extrême prudence en raison du faible effectif de patients concernés. L'efficacité constatée de Repatha versus statines+ ezetimibe est inférieure à l'efficacité constatée de Repatha® versus statines seules.

Il est à noter que peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les essais cliniques de Repatha® (<4%). L'efficacité et la tolérance de l'évolocumab ne peut être établie dans cette population et les résultats du modèle pour la population âgée entre 75 ans et 90 ans soulèvent plus d'incertitude.

- Concernant le lien entre LDL-c et ECV :

Le lien entre la diminution de LDL-c et la diminution d'événements cardiovasculaires a été prouvé par une méta-analyse réalisée sur les statines (Baigent C et al. 2010). L'hypothèse est donc faite par les auteurs que l'impact des statines est applicable pour la classe des PCSK9 dont le mécanisme d'action est différent. Il s'agit d'une hypothèse ayant un impact majeur sur le RDCR et les conclusions de l'analyse (cf. analyses de sensibilité).

Concernant le **HR pour la mortalité liée à une maladie coronarienne**, les auteurs utilisent la valeur de 0,80, observée dans la figure 5 de la publication de Baigent C et al. 2010, et non la valeur de 0,85 observée dans la figure 2, sans justifier ce choix.

Concernant le **HR pour** les AVC non-fatals, les auteurs utilisent la valeur de 0,69, observée dans la Figure 2 pour les AVC ischémique et non pas la valeur de 0,85, observée pour tous les types d'AVC, sans justifier ce choix.

D'autre part, les auteurs ont utilisé les HR par 1mm/L de réduction du LDL-c, calculés par Baigent et al. à partir de 5 essais cliniques comparant les statines à hautes doses versus à faible doses, et non pas à partir des 21 essais cliniques comparant les statines versus un groupe contrôle. Ce choix n'est pas justifié et il est favorable au produit.

L'hypothèse a été faite d'une absence d'effet direct de Repatha® sur la mortalité liée aux AVC et à l'insuffisance cardiaque, conformément à ce qui a été observé pour les statines (Baigent C et al, 2010).

► **Validation et calibration du modèle**

L'industriel propose un réel travail de validation de son modèle, lequel tend à montrer une sous-estimation de la mortalité sous traitement de fond en prévention primaire, en défaveur du produit. Les auteurs ne discutent pas des taux de décès bas à 90 ans.

Il est probable que le RDCR de la sous-population HFhe soit faussement surestimé à cause de cette sous-estimation.

Les auteurs comparent les données de la littérature avec le bras traitement de fond du modèle, sans faire la démonstration qu'il s'agit d'une population de patient dont le LDL-c est non contrôlé avec des risques similaires à la population d'analyse du modèle.

On observe que l'incidence simulée des « insuffisances cardiaques » est importante pour les deux populations pouvant entrer dans le modèle en prévention primaire, mais presque inexistante pour la population en prévention secondaire. Ce point n'est pas expliqué par les auteurs.

4.4 Mesure et valorisation des états de santé

4.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

► **Méthode et données**

Utilités liées aux états du modèle

Source de données

L'utilité de base incluse dans le modèle est issue du rapport EuroQOL incluant 2892 personnes de la population générale française et utilisant le questionnaire EQ-5D et les algorithmes français de Chevalier et al. Ainsi, l'estimation de l'utilité de la population générale française est estimée à 0,892.

Aucunes données d'utilité françaises associées aux événements cardio-vasculaires n'ont été identifiées lors de la recherche documentaire.

Les données de qualité de vie sont issues d'une étude par arbitrage temporel (time trade-off) conduite par l'industriel au Royaume-Uni. Les résultats de cette étude ont été publiés (Matza et al. 2015). Dans cette étude, 200 patients (45% d'hommes, moyenne d'âge 46,6 ans) ont valorisé des états de santé aigus (AVC et SCA) et chroniques (post-AVC et post-SCA). Les données ont été comparées avec les données françaises.

Données introduites dans le modèle

Score d'utilité	Ecart-type	Source
Etat initial	0,892	Rapport EuroQoL
Trouble cardio-vasculaire établi	0,824	0,174	Hypothèse
Syndrome coronarien aigu	0,672	0,340	Matza et al. (2015)
Accident vasculaire cérébral	0,327	0,456	Matza et al. (2015)
Post –SCA	0,824	0,174	Matza et al. (2015)
Post-AVC	0,524	0,377	Matza et al. (2015)
Post-IC	0,571	0,322	Matza et al. (2015)

Hypothèses :

- l'utilité associée à l'état de santé « Evènement cardio-vasculaire établi » correspond à l'utilité la plus élevée parmi les autres états de santé (hors état initial) ;
- les utilités associées aux états de mortalité ont été évaluées à 0 ;
- l'utilité correspondant à un état de santé combiné est définie comme la plus petite valeur d'utilité des états de santé pris individuellement.

► Résultats de santé (événements cardiovasculaires)

Les quatre populations simulées sont à haut risque cardiovasculaire, avec un taux d'événements majeurs dans les dix ans sous traitement de fond de 0.32 dans la population PS, 0.47 dans la population PS-SCA, 0.30 dans la population HFhe et 0.79 dans la population HFho.

Selon le modèle, l'ajout de Repatha® permet de diminuer ce risque de 54% dans la population PS, de 60% dans la population PS-SCA, de 50% dans la population HFhe et de 51% dans la population HFho.

PS et PS-SCA	HFhe	HFho
Evènements CV	-0,394	-0,589	0,069
Non fatals	-0,315	-0,477	0,143
SCA	-0,246	-0,577	-0,615
AVC	-0,096	-0,031	-0,018
IC	0,027	0,131	0,776
Fatals	-0,079	-0,112	-0,074
SCA	-0,075	-0,111	-0,085
AVC	-0,003	-0,001	0,011

4.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

La méthode d'estimation des scores d'utilité est acceptable.

La simulation de la mortalité n'est pas validée sur des données en vie réelle. Considérant le nombre de patients vivant dans le modèle à 90 ans, il est fortement vraisemblable que le modèle sous-estime la mortalité, avec un impact difficile à appréhender sur le RDCR.

Population	Traitement de fond	Repatha®
PS	21%	25%
PS-SCA	23%	27%
HFhe	17%	23%
HFho	1%	3%

4.5 Mesure et valorisation des coûts

4.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont : les coûts de traitement, les coûts des ECV en distinguant la phase aiguë et la phase chronique ; le coût des aphérèses.

Aucun coût de suivi n'est introduit dans le modèle dans la mesure où aucune modification de la pratique n'est anticipée après l'introduction de Repatha®.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Tableau 9. Volumes consommés et coûts unitaires

Ressources	Fréquences/Volume	Coûts unitaires PPTTC, €	Sources
Coût d'acquisition
Repatha®	██████████ €/an
Ezetimibe - Esetrol (48.65%) - Inegy (51.35%)	HFhe : 32.66% PS et PS-SCA : 13.10% HFho : 91.8%	121.83 (90cps) – 494.43€/an 139.62 (90cps) – 566.62€/an	Tarifs : CNAMTS %patients traité : bases de données, TELSA Parts de marché /classe : GERS, mars 2015
Statine à forte puissance - Crestor 20mg (20.8%) - Tahor 80 mg (11.1%) - Ator 80mg (68.1%)	HFhe : 83.23% PS et PS-SCA : 93.27% HFho : 52.56%	93.44 (90cps) – 379.21€/an 41.98 (90cps) – 170.37 €/an 24.47 (90cps) – 99.31 €/an
Résines - Questan	HFhe : 4.34% PS et PS-SCA : 0% HFho : 0.02%	17.40 (50 sc) – 381.32 €/an
Coût de prise en charge des ECV (phase aiguë et fatal)
SCA (IDM non fatal)	5 639 €	Rapport HAS, 2013 Identification GHM : PMSI 2009 Coût : ENCC 2008 Inflation 2008-2014
AVC non fatal	5 917 €
IC non fatal	5 080 €
IDM récidivant fatal	6 507 €
AVC fatal	6 895 €
IC fatal	6 895 €
Coût de prise en charge des ECV (phase chronique)
Troubles cardiovasculaires établis	4 294 €	Hypothèse

Post-SCA	4 294 €	Vallier et al. 2004
Post-AVC	7 174 €
Post-IC	4 858 €

Coût de traitement par aphérèse

Aphérèses sanguines	1 séance / 1 à 3 semaines	1258.59 € 27 371.8 €/an	Tarif GHS 2013 Inflation 2013-2015
---------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------------------

► Résultats de l'analyse de coût

Tableau 10 : Coûts par postes de consommation de soins sur l'horizon temporel, actualisés à 4%

Horizon temporel	Vie entière (simulation jusqu'à la 90 ^{ème} année)
Traitements	Repatha® + traitement de fond	Traitement de fond
PS	PS-SCA	HFhe	HFho	PS	PS-SCA	HFhe	HFho
Coût de traitement
Coûts des événements CV
ECV non fatals
SCA
AVC
Insuffisance cardiaque
ECV fatals
Evènements coronariens
AVC
Coût des procédures
Coût des événements chroniques
Coût total	136 583	108 424	102 283	258 472	76 885	55 930	37 058	194 289

4.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont acceptables à l'exception des coûts du traitement de fond pour les populations PS. En effet, l'estimation des coûts de traitement de fond prennent en compte 13% de patients sous ezetimibe, alors que les résultats d'efficacité utilisés dans le modèle pour le traitement de fond sont pour les statines seules. Il est attendu de cette incohérence un impact sur le coût total pour l'intervention et le comparateur, mais pas sur le RDCR.

► Mesure, la valorisation et le calcul des coûts

La valorisation des coûts d'ECV aigus reprend les données d'une analyse qui identifiait les GHM concernés sur l'année 2009 et les valorisaient sur l'ENCC 2008.

Après 6 années, ces deux paramètres (répartitions des GHM codés lors de la prise en charge, coût de l'ENCC) ont pu évoluer. Une simple mise à jour à partir de l'inflation ne suffit pas.

4.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

4.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude économique

Le tableau ci-dessous présente les résultats des analyses réalisées sur les quatre sous-populations.

Tableau 11 : Résultats des analyses en coût-utilité (source : rapport technique, juillet 2015)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)
Analyse en prévention secondaire (haut risque cardiovasculaire)
Traitement de fond	76 885	9.112
Traitement de fond + Repatha®	136 583	9.563	132 590
Analyse en prévention secondaire (post SCA)
Traitement de fond	55 930	8.504
Traitement de fond + Repatha®	108 424	9.087	90 168
Analyse chez des patients HFhe
Traitement de fond	37 058	13.096
Traitement de fond + Repatha®	102 283	13.749	99 838
Analyse chez des patients HFho
Traitement de fond	194 289	11.535
Traitement de fond + Repatha®	258 472	12.795	50 932

Tableau 12 : Résultats des analyses en coût-efficacité (source : rapport technique, juillet 2015)

Stratégie	Coûts (€)	AVs	RDCR (€/AVG)
Analyse en prévention secondaire (haut risque cardiovasculaire)
Traitement de fond	76 885	13.319
Traitement de fond + Repatha®	136 583	13.856	111 203
Analyse en prévention secondaire (post SCA)
Traitement de fond	55 930	11.190
Traitement de fond + Repatha®	108 424	11.841	80 642
Analyse chez des patients HFhe
Traitement de fond	37 058	15.677
Traitement de fond + Repatha®	102 283	16.444	85 060
Analyse chez des patients HFho
Traitement de fond	194 289	14.983
Traitement de fond + Repatha®	258 472	16.733	36 668

► Prise en compte de l'incertitude et analyses de sensibilité

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel vie entière avec modification de la durée de simulation

PS	PS-SCA	HFhe	HFho
5 ans	611 405	234 565	987 521	289 666
10 ans	336 929	158 461	462 450	154 508
20 ans	199 264	83 369
jusqu'à l'âge de 90 ans (référence)	132 590	90 168	99 838	50 932
jusqu'à l'âge de 75 ans	200 766	141 447	199 264	52 677

Selon l'industriel, l'analyse de sensibilité sur l'horizon temporel et la durée de simulation met en évidence que le bénéfice de Repatha® consiste en la prévention au cours de la vie entière d'événements cardiovasculaires, dans une population relativement jeune.

Taux d'actualisation

PS 132 590€/QALY	PS-SCA 90 168 €/QALY	HFhe 99 838 €/QALY	HFho 50 932 €/QALY
0%	100 662	75 298	66 625	39 289
2.5%	119 797	84 358	86 974	46 794

Selon l'industriel, les résultats sont cohérents avec un bénéfice de Repatha® sur la morbidité et la mortalité à long terme. Plus le taux d'actualisation est faible, plus le RDCR est favorable au produit.

b) Incertitude liée aux hypothèses et sources de données

Selon l'industriel, les choix méthodologiques qui influent le plus sur le RDCR, quelle que soit la population étudiée, sont l'horizon temporel et la durée de traitement. L'influence de ces paramètres s'explique par le fait que Repatha® est un traitement au long cours, qui vise à prévenir des ECV à plus ou moins long terme.

Hypothèses de modélisation

PS 132 590 €/QALY	PS-SCA 90 168 €/QALY	HFhe 99 838 €/QALY	HFho 50 932 €/QALY
Population simulée (130mg/dL)	160 690 (+21%)	98 130 (+9%)	NA	NA
Récidive : dernier ECV valorisé	169 057 (+27%)	96 395 (+7%)	98 512 (-1%)	45 380 (-11%)
Récidive : +10% sur coûts et -10% sur utilité	132 441 (0%)	90 039 (0%)	99 791 (0%)	50 981 (0%)
Durée de traitement 5 ans	140 261 (+6%)	70 707 (-22%)	152 504 (+53%)	71 452 (+40%)
Durée de traitement 10 ans	137 190 (+3%)	81 063 (-10%)	134 063 (+34%)	65 303 (+28%)
Durée de traitement 20 ans	131 858 (0%)	87 162 (-3%)	111 920 (+12%)	57 660 (+13%)
Calibration sur les ECV fatals à 1 an (aucune)	158 427 (+19%)	124 586 (+38%)	125 199 (+25%)	59 963 (+18%)
Réduction des aphérèses	NA	NA	101 944 (+2%)	68 869 (+35%)
Etat « ECV établi » : coût à 0€, utilité à 0,892	NA	NA	96 227 (-4%)	46 432 (-9%)

NA : non adapté

- ▲ La population d'analyse est définie par des patients ayant un niveau de LDLc >130mg/dL. La population simulée présente un LDLc supérieur à ce taux (167 mg/dL pour les PS et 145 mg/dL pour les PS-SCA).

La prescription de repatha® sur une population avec un taux de LDLc initial plus faible augmente le RDCR puisque les réductions de LDLc absolues attribuables à repatha® sont moins importantes.

- ▲ Lorsque plusieurs ECV surviennent, l'analyse de référence fait l'hypothèse que les coûts, les utilités et le risque d'ECV sont ceux de l'événement le plus sévère des deux.

Lorsque ce sont les valeurs du dernier événement survenu qui sont pris en compte, l'impact est jugé comme important et il est défavorable au produit dans les populations PS et PS-SCA (+27% et +7%). En retenant le dernier événement survenu pour définir les probabilités de transition, cela se traduit par une réduction du nombre d'ECV sous traitement standard. Le bénéfice préventif attendu pour repatha® est donc plus faible et le RDCR plus élevé. L'impact est jugé comme mineur dans les populations HFhe et HFho (-1% et -11%).

Lorsque l'analyse de sensibilité teste une variation de +/- 10% sur les scores d'utilité et de coût, l'impact est marginal sur les 4 sous-populations.

- ▲ Selon l'industriel, l'analyse de sensibilité testant l'impact de la durée de traitement confirme que Repatha® doit être prescrit vie entière afin de maintenir un taux de LDLc bas.

L'analyse de référence repose sur une prescription vie entière et un effet traitement constant. Réduire la durée de traitement a pour conséquence d'augmenter le nombre d'ECV sous Repatha® et de réduire le coût total. Cela a pour effet d'augmenter le RDCR dans les populations PS (+6% à 5 ans), HFhe (+53%) et HFho (+40%). Un impact important et négatif est observé dans la population PS-SCA (-22% à 5 ans), sans discussion.

- ▲ Selon l'industriel, l'équation de risque en prévention secondaire sous-estime la mortalité à 1 an après un ECV, ce qui justifie une calibration.

L'absence de calibration sur les ECV fatals à 12 mois augmente le RDCR dans les quatre populations de +18% à +38%.

- ▲ Dans l'analyse de référence, il est supposé que l'état « ECV établi » est caractérisé par une utilité de 0.824 (correspondant à l'utilité la plus élevée parmi les autres états modélisés) et un coût de 4294€ (coût post-SCA). Pour tester l'impact de l'absence de données sur cet état, il est supposé un coût nul (aucun ECV) et une utilité de 0.892 (utilité en population générale).

L'impact estimé sur les populations HFhe et HFho sur le RDCR est faible (-4% et -9%).

Choix des sources de données

PS 132 590 €/QALY	PS-SCA 90 168€/QALY	HFhe 99 838€/QALY	HFho 50 932 €/QALY
Equations prédictives françaises du risque d'ECV (Vellopoulos, 2013)	101 757 (-23%)	87 998 (-2 %)	91 887 (-8%)	43 880 (-14 %)
Réduction du risque d'EVC par réduction du LDLc
Source : IMPROVE-IT	198 859 (+50%)	134 277 (+48 %)	157 720 (+56%)	70 359 (+ 38%)
Source : Osler	98 036 (-26 %)	65 857 (-27 %)	76 666 (-23 %)	42 923 (-16 %)
Source : Charland	84 465 (-36 %)	58 789 (-34 %)	60 290 (-40 %)	192776(+278%)
Persistance (Osler, arrêt 7.2%/an)	120 428 (-9%)	76 093 (-16 %)	97 315 (-3%)	40 650 (-20 %)
Utilités liées aux ECV (Ayis + Euroaspire)	160 607 (+21%)	111 324 (+23 %)	105 458 (+6%)	54 320 (+7 %)
Utilités liées aux ECV (Ayis + Bakhai+Euroaspire)	142 473 (+7%)	96 948 (+7 %)	102 706 (+3%)	52 318 (+3 %)
Utilités liées aux ECV (NICE)	141 979 (+7%)	97 016 (+8 %)	100 224 (0%)	50 183 (-1 %)

Estimation des équations prédictives

L'utilisation des équations de prédiction du risque d'ECV issues de l'évaluation économique des traitements antihypertenseurs (Vellopoulos, 2013), diminue le RDCR de -23% sur la population en prévention secondaire, de -8% et -14% sur les populations HFhe et HFho. L'impact sur la population PS-SCA est négligeable.

L'impact de ce choix méthodologique est important sur la population en prévention secondaire. L'industriel explique cet impact par des taux fixes d'ECV dans le modèle hypertension alors que l'équation REACH permet d'estimer le risque d'ECV en fonction de l'âge et du traitement. L'utilisation d'un taux fixe d'ECV surestime le risque d'ECV et sous-estime le RDCR.

Estimation du lien entre réduction du LDLc et réduction des ECV

L'utilisation d'autres sources que la méta-analyse sur les statines pour estimer ce lien a une influence majeure quelle que soit la population considérée : de -36% à +50% dans la population PS ; de -34% à +48% dans la population PS-SCA ; de -40% à +56% dans la population HFhe ; de -16% à +278% dans la population HFho.

Cependant, selon l'industriel, les trois autres sources considérées présentent des limites importantes, qui remettent en cause leur pertinence dans le modèle :

- IMPROVE-IT inclut des patients avec des taux de LDLc faibles, avec par conséquent une réduction absolue du LDLc limitée ce qui ne permet pas la transposition directe de la relation entre LDL et ECV à la population considérée ;
- OSLER a un suivi limité à 2 ans, ce qui ne permet pas d'estimer de manière robuste la relation entre LDLc et ECV ;
- Charland modélise une relation sigmoïde sur les SCA fatal et non fatal, moins pertinente qu'une relation log-linéaire (arguments détaillés dans les réponses aux questions techniques).

Ce paramètre est qualifié d'influent par l'industriel. La source retenue dans l'analyse de référence conduit à une valeur estimée du RDCR comprise entre les deux valeurs issues de IMPROVE-IT et OSLER.

- Estimation de la persistance

En testant un taux de persistance moins bon que dans l'analyse de référence (plus d'arrêt de traitement), il est observé dans le bras Repatha® un accroissement des ECV pour les quatre populations (p.ex. +13% en PS) et une réduction des coûts totaux (p.ex. -12% en PS). Ces variations se traduisent par une réduction du RDCR pouvant aller de -3% à -20% principalement expliquées par la réduction des coûts de traitement.

- Estimation des utilités liées aux ECV

Selon l'industriel, l'impact de ce choix méthodologique n'est pas très important (jusqu'à 23%). L'industriel explique ce résultat par l'effet attendu de Repatha®, principalement sur la prévention des événements fatals.

Par ailleurs, les scores fondés sur Ayis + Euroaspire sont plus faibles dans l'état post-SCA (0/71) que dans l'état SCA aigu (0.72), ce qui tendrait à les considérer avec prudence.

c) Incertitude liée à la variabilité des variables du modèle

L'impact de l'incertitude inhérente à l'estimation des principaux paramètres du modèle est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. Selon l'industriel, elles montrent un impact limité de l'incertitude autour des paramètres du modèle.

Analyse de sensibilité déterministe

Le tableau ci-dessous reprend les analyses de sensibilité déterministes réalisées sur les valeurs des données entrées dans le modèle. Les analyses de sensibilité sur les prix sont présentées séparément (Tableau 17).

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes sont représentés pour chacune des 4 sous-populations sous la forme de diagrammes de Tornado (non reproduits ici).

Les paramètres auxquels le résultat est le plus sensible sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13 : Paramètres les plus sensibles dans les analyses de sensibilité déterministes sur la population PS (source : rapport échange technique, juillet 2015)

Valeurs du RDCR (132 590 €/QALY)	Pourcentage de variation du RDCR
Borne basse	Borne haute
Réduction LDLc/mortalité liée à une maladie coronarienne (0.74 - 0.87)	114 318	166 500	[-14% ; 26%]
Réduction LDLc/AVC (0.5 - 0.95)	120 774	160 329	[-9% ; 21%]
Efficacité Repatha® (0.58 – 0.74)	145 797	122 265	[-8% ; 10%]
LDLc initial (152.49 – 181.61)	142 023	124 653	[-6% ; 7%]
Réduction LDLc/SCA (0.58 - 0.87)	127 436	140 921	[-4% ; 6%]
utilité post-SCA (0.8-0.85)	136 627	128 977	[-3% ; 3%]
Persistance Repatha® (0.7-0.82)	129 491	135 646	[-2% ; 2%]
Coût post-SCA (2610.78-5977.22)	130 580	135 059	[-2% ; 2%]
Age (56-58)	134 974	130 372	[-2% ; 2%]
% diabète (0.11-0.21)	134 632	130 336	[-2% ; 2%]

Tableau 14 : Paramètres les plus sensibles dans les analyses de sensibilité déterministes sur la population PS-SCA (source : rapport échange technique, juillet 2015)

Valeurs du RDCR (90 168 €/QALY)	Pourcentage de variation du RDCR
Borne basse	Borne haute
Réduction LDLc/mortalité liée à une maladie coronarienne (0.74 - 0.87)	77 167	114 956	[-14% ; 27%]
Réduction LDLc/AVC (0.5 - 0.95)	82 571	106 297	[-8% ; 18%]
Efficacité Repatha® (0.58 – 0.74)	99 323	83 007	[-8% ; 10%]
Réduction LDLc/SCA (0.58 - 0.87)	86 618	95 681	[-4% ; 6%]
Age (56-58)	93 421	87 195	[-3% ; 4%]
utilité post-SCA (0.8-0.85)	93 319	87 370	[-3% ; 3%]
LDLc initial (139.53 – 151.43)	93 014	87 548	[-3% ; 3%]
Coût post-SCA (2610.78-5977.22)	87 870	92 947	[-3% ; 3%]
Persistance Repatha® (0.7-0.82)	88 190	92 115	[-2% ; 2%]
utilité post-AVC (0.47-0.58)	88 407	91 946	[-2% ; 2%]

Tableau 15 : Paramètres les plus sensibles dans les analyses de sensibilité déterministes sur la population HFhe (source : rapport technique, juillet 2015)

Valeurs du RDCR (99 838 €/QALY)	Pourcentage de variation du RDCR
Borne basse	Borne haute
Réduction LDLc/SCA (0.58 - 0.87)	85 944	129 319	[-14% ; 30%]
Facteur de correction HF sur la mortalité en prévention primaire (1.03 -9.47)	109 017	81 548	[-18% ; 9%]
Facteur de correction HF sur la mortalité en prévention secondaire (1.2 -4.08)	117 587	88 075	[-12% ; 18%]
Réduction LDLc/mortalité liée à une maladie coronarienne (0.74 - 0.87)	89 139	117 277	[-11% ; 17%]
Facteur de correction HF sur les ECV en prévention primaire (5.7 -8.7)	108 678	92 326	[-8% ; 9%]
Efficacité Repatha® (0.58 – 0.68)	106 201	94 438	[-5%; 6%]
Age (47 – 51)	105 890	94 746	[-5%; 6%]
Calibration prévention primaire (0.39-0.46)	104 635	95 537	[-4%; 5%]
Réduction LDLc/AVC (0.5 - 0.95)	97 346	104 367	[-2% ; 5%]
LDLc initial (171.35 – 181.45)	103 243	96 652	[-3% ; 3%]

Tableau 16 : Paramètres les plus sensibles dans les analyses de sensibilité déterministes sur la population HFhO (source : rapport technique, juillet 2015)

Valeurs du RDCR (50 932 €/QALY)	Pourcentage de variation du RDCR
Borne basse	Borne haute
Réduction LDLc/SCA (0.58 - 0.87)	46 027	60 608	[-10% ; 19%]
Réduction LDLc/mortalité liée à une maladie coronarienne (0.74 - 0.87)	47 177	57 302	[-7% ; 13%]
Facteur de correction HF sur la mortalité en prévention secondaire (2.4 -8.16)	56 247	47 428	[-7% ; 10%]
Efficacité Repatha® (0.58 – 0.68)	55 657	47 509	[-7% ; 9%]
LDLc initial (310.49 – 388.4)	54 799	47 912	[-6% ; 8%]
Age (27 – 35)	53 800	48 589	[-5% ; 6%]
Persistance (0.7-0.82)	48 184	53 442	[-5% ; 5%]
Utilité post-IC (0.53-0.62)	52 583	49 381	[-3% ; 3%]
Coût post-IC (2953.7-6762.3)	49 943	52 365	[-2% ; 3%]
Facteur de correction HF sur la mortalité en prévention primaire (2.06 -18.94)	51 521	49 533	[-3% ; 1%]

Les analyses de sensibilité déterministes sur les prix simulés sont représentées dans le tableau ci-dessous. La variation du RDCR par rapport au prix est proportionnelle.

Tableau 17 : Analyse de sensibilité déterministe sur les prix (source : rapport échange technique, octobre 2015)

PS	PS-SCA	HFhe	HFho
Analyse 1	158 748	107 885	120 525	61 700
Analyse de référence	132 590	90 168	99 838	50 932
Analyse 2 :	120 190	81 769	90 031	45 827
Analyse 3 :	67 166	45 855	48 095	23 999

Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste est réalisée sur 1 000 simulations, et repose sur l'hypothèse d'indépendance des paramètres. Pour chacun des paramètres testés, l'industriel a présenté la valeur de référence du paramètre, la loi de distribution ainsi que les paramètres de la loi.

Pour toutes les sous-populations analysées, la totalité des simulations sont dans le quadrant nord-est (l'adjonction de l'evolocumab est plus coûteuse et plus efficace).

- Dans la population PS, le RDCR moyen est €136 729 par QALY gagné ; l'intervalle de confiance à 95% est [€104 106 ; €185 306].
- Dans la population PS-SCA, le RDCR moyen est €92 515 par QALY gagné ; l'intervalle de confiance à 95% est [€70 313 ; €124 315].
- Dans la population HFhe, le RDCR moyen est €95 264 par QALY gagné ; l'intervalle de confiance à 95% est [€70 220 ; €132 249].
- Dans la population HFho, le RDCR moyen est €49 388 par QALY gagné ; l'intervalle de confiance à 95% est [€34 267 ; €65 390].

PS 132 590 €/QALY	PS-SCA 90 168 €/QALY	HFhe 99 838 €/QALY	HFho 50 932 €/QALY
50% des simulations ont un RDCR inférieur à...	140 000 €/QALY	92 000 €/QALY	100 000 €/QALY	55 000 €/QALY
80% des simulations ont un RDCR inférieur à...	160 000 €/QALY	108 000 €/QALY	116 000 €/QALY	62 000 €/QALY

Figure 2 : Nuage de points et courbe d'acceptabilité (analyse PS)

Figure 3 : Nuage de points et courbe d'acceptabilité (analyse PS-SCA)

Figure 4 : Nuage de points et courbe d'acceptabilité (analyse hfhe)

Figure 5 : Nuage de points et courbe d'acceptabilité (analyse hfho)

► Validité et transférabilité des résultats

La validité attendue des résultats est discutée sur deux paramètres influents de la modélisation.

- L'estimation des risques de base dans le modèle à partir de deux équations de risque, adaptées à la population française présente des limites. Selon l'industriel, les risques de base estimés pour les patients en prévention secondaire et HFhe seraient relativement

proches des données connues, malgré une sous-estimation potentielle d'événements non fatals. En revanche, le risque paraît très sous-estimé chez les patients HFho et le modèle semble peu valide. Cependant, selon l'industriel, l'utilisation sur une population spécifique d'équations de risque estimées en population générale, même corrigée sur le facteur familiale, est limitée. En particulier, elles ne prennent pas en compte l'effet du LDLc cumulé depuis la naissance, qui est particulièrement élevé chez les HFho.

- La modélisation de l'efficacité repose sur le critère intermédiaire du LDLc, ce qui nécessite de modéliser le lien entre une réduction du LDLc et une réduction des ECV. La source retenue pour documenter ce lien conduit à une estimation comprise entre les valeurs estimée en analyse de sensibilité sur d'autres sources.

La discussion sur la transférabilité des résultats en vie réelle repose sur le choix de simuler des cohortes dont les caractéristiques à l'entrée du modèle sont issues de bases de données françaises (hormis pour les HFho) et de retenir des valeurs d'utilité et de coûts unitaires françaises.

4.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

► Résultats de l'étude économique

Les résultats sont présentés de manière claire et adaptée.

Les résultats indiquent avec Repatha® un gain moyen d'espérance de vie, ou de QALY, relativement faible considérant l'espérance de vie des patients traités avec les traitements de fond disponibles (à l'exclusion des patients homozygotes). Par exemple, ci-dessous les résultats en termes d'espérance de vie (actualisés suivant les recommandations de la HAS).

- En prévention secondaire, l'espérance de vie moyenne sous statines après un ECV est de 13 ans (âge d'entrée dans le modèle : 57 ans), avec un gain moyen de 6 mois sous Repatha®.
- Chez les patients hétérozygotes, l'espérance de vie moyenne sous statines±ezetimibe est de 13 ans (âge d'entrée dans le modèle : 49 ans), avec un gain moyen de 9 mois sous Repatha®.
- Chez les patients homozygotes, l'espérance de vie moyenne sous statines±ezetimibe est de 15 ans (âge d'entrée dans le modèle : 30 ans), avec un gain moyen de près de 2 ans sous Repatha®.

Compte tenu des coûts de traitement importants au prix revendiqué, cela se traduit par des RDCR élevés dans la population PS (132 590 €/Qaly) et HFhe (99 838 €/QALY).

La validité des résultats de l'analyse est correctement analysée. Elle indique une surestimation probable du RDCR associé à l'HFhe et un manque de robustesse du RDCR associée à l'HFho.

Une discussion de la transposition des résultats au contexte français aurait été nécessaire en référence aux restrictions définies par l'industriel, afin d'éclairer le risque et l'impact du non-respect de ces restrictions en vie réelle.

► Analyse de l'incertitude

Dans ce dossier, il existe une incertitude irréductible, liée à l'absence de données de morbi-mortalité tant que les résultats de l'étude Fourier ne sont pas disponibles.

En l'absence de telles données, l'évaluation de l'efficience nécessite de recourir à un critère intermédiaire (la réduction du LDLc), et la modélisation accumule les hypothèses méthodologiques, ce qui génère une incertitude qui a pu être partiellement appréhendée par les analyses de sensibilité réalisées.

Par ailleurs, au-delà de l'âge 75 ans, l'incertitude est extrêmement importante en raison du manque de données sur l'efficacité (effectif très faible dans les essais) et de la difficulté d'estimer le risque cardiovasculaire (p.ex. Framingham n'est pas validée après 75 ans). A cela, s'ajoute une

sous-estimation vraisemblable de la mortalité dans le modèle. Cette incertitude est favorable au produit dans la mesure où le RDCR estimé lorsque le modèle est arrêté à l'âge de 75 ans est nettement supérieur au RDCR estimé jusqu'à 90 ans : 200 766 €/QALY dans la population PS, 199 264 €/QALY dans la population HFhé et 52 677 €/QALY dans la population HFho.

Incertitude structurelle (hypothèses et choix méthodologiques de modélisation)

L'incertitude structurelle est générée par plusieurs sources.

- Le recours à des équations de risque pour évaluer le risque de base qui ne sont pas adaptées à la France et aux ECV d'intérêt. Cela a obligé l'industriel à procéder à des calibrations pour (1) ajuster le risque global estimé en prévention primaire et secondaire au risque attendu en France, (2) ajuster le risque global en prévention secondaire pour intégrer les ECV d'intérêt non estimés par l'équation de risque issues de REACH, dont l'insuffisance cardiaque et (3) à mobiliser une hypothèse de répartition du risque global entre les différents ECV.

Les analyses de sensibilité ont permis de tester les calibrations effectuées pour ajuster le risque global sur des données françaises. Sans surprise, l'absence ou la réduction de calibration se traduit par une réduction du risque de base, ce qui a pour conséquence d'augmenter le RDCR.

En l'absence d'analyses de sensibilité sur les facteurs de calibration de l'équation de REACH permettant d'intégrer tous les événements d'intérêt dans l'estimation du risque global et sur la répartition du risque global en fonction des ECV, ces deux sources d'incertitude ne peuvent être correctement appréhendées.

- Le recours à une fonction modélisant le lien entre réduction absolue du LDLc et réduction du nombre d'ECV issue d'une méta-analyse sur les statines. Le choix de la fonction est très influent sur le RDCR, conduisant par exemple à une fourchette comprise entre 98 036 €/QALY et 198 859 €/QALY dans la population en prévention secondaire si on retient d'autres fonctions.
- Deux hypothèses de modélisation sont également influentes : la durée de traitement et le niveau de LDLc initial. Ces deux résultats appellent à la prudence quant à la transition du RDCR en vie réelle. Si le produit est prescrit chez des patients moins sévères (niveau de LDLc plus faible, RCV plus faible) ou si le traitement n'est pas poursuivi sur la vie entière, la conséquence sera une augmentation du RDCR.

Incertitude sur la valeur des variables

Les variables caractérisant le lien entre réduction du LDLc et réduction des ECV ont le plus d'influence sur le RDCR, quelle que soit la population étudiée. Ceci confirme que la modélisation à partir d'un critère intermédiaire est source d'une forte incertitude qui pourra être supprimée dès que des données en morbi-mortalité seront disponibles.

Le prix également une source de variation du RDCR : une variation du prix se traduit par une variation proportionnelle du RDCR.

L'incertitude paramétrique globale sur le RDCR est testée dans l'analyse probabiliste. Cette analyse teste la variabilité du RDCR liée à la valeur des caractéristiques des patients, à l'efficacité de Repatha®, au lien entre LDLc et ECV, aux variables de coût et d'utilité, et aux facteurs de calibration et de correction.

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus, elle permet de conclure, d'une part, que la probabilité que l'adjonction de Repatha® réduise les coûts est nulle et, d'autre part, que la probabilité qu'elle ait une efficacité inférieure au traitement de fond seul est nulle.

Par rapport à l'incertitude structurelle évoquée précédemment, l'incertitude paramétrique est relativement faible.

5. Annexe 3 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a souhaité les présenter à la sous-commission économie lors de la séance du 10 novembre 2015.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité.

- Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées, l'ensemble des analyses mises à jour doit être fourni, y compris les analyses de sensibilité.
- Lorsque des analyses en scénario sont demandées, les analyses de sensibilité correspondantes doivent être fournies.
-

L'expertise de l'évaluation présentée à la CEESP a permis de mettre en évidence plusieurs choix méthodologiques non conformes (cf. questions ci-dessous). **Il est attendu que l'industriel réalise une nouvelle analyse de référence qui permette de les corriger, sauf justification solide contraire.**

- Simulation jusqu'à la 90^{ième} année de la cohorte
- Modélisation de l'insuffisance cardiaque.
- Modélisation de l'impact sur l'efficacité d'une persistance et d'une observance cohérentes avec l'état des connaissances spécifiques à un traitement à vie en auto-injection.
-

Choix structurants de l'évaluation

Concernant l'horizon temporel

1) Il est attendu une modification de l'analyse de référence sur un horizon temporel plus court.

- a. Pour l'analyse de référence : simulation jusqu'à la 90^{ième} année de la cohorte
- b. En analyse de sensibilité, jusqu'à la 75^{ème} année de la cohorte

Explication de la question : La durée de simulation maximale jusqu'à 120 ans n'est pas justifiée par l'industriel par des données d'espérance de vie des patients à haut risque cardiovasculaire. Il est probable que l'horizon temporel vie entière soit artificiellement allongé ce qui conduit à une surestimation du RDCR. D'autre part, l'équation de Framingham n'est validée qu'entre 35 et 74 ans.

Modélisation

Structure du modèle

- 2) **Pourquoi ne pas avoir d'état « insuffisance cardiaque », consécutif à un IDM ou un angor instable ? Il est attendu une modification de l'analyse de référence, d'autant que le modèle excel permet d'intégrer cet état.**

Explication de la question : Il est surprenant de ne pas voir figurer l'insuffisance cardiaque gauche (ICG) dans la mesure où le SCA a plus de chance de déboucher sur une insuffisance cardiaque que sur un décès par infarctus du myocarde du fait de l'efficacité des prises en charge immédiates. L'insuffisance cardiaque est en train de devenir la première cause de mortalité cardiovasculaire et les patients en ICG ont une espérance de vie réduite.

- 3) **Quels sont les effets indésirables attendus à long terme, en présence d'un anticorps monoclonal ?**

La population simulée

- 4) Analyser la cohérence des populations incluses dans les différentes sources utilisées dans la modélisation avec la population d'analyse, définie comme les patients « à haut / très haut risque CV dont le taux de LDL-c reste non contrôlé, supérieur à 130 mg/dl malgré un traitement par statine à dose maximale tolérée ».

Explication de la question : Les trois sous-populations d'analyse sont définies sur 3 critères : le niveau de risque (haut et très haut risque), le taux de LDLc > 130 mg/dL et le traitement reçu (statine à dose maximale). Pour chaque référence utilisée dans les trois modélisations, il est attendu que les auteurs décrivent les populations incluses, lorsque ces informations sont reportées, sur ces trois critères : le pourcentage de patients correspondant à la définition du haut ou très haut risque pour l'étude Repatha®, le pourcentage de patients tels que LDLc > 130 mg/dL et le pourcentage de patients ayant un traitement de fond optimisé, avec une évaluation du degré d'obsolescence du traitement de fond considéré. Une discussion des résultats est attendue en termes de validité.

Par exemple, pour la sous-population PS, l'étude LAPLACE-2 inclut des patients ayant un antécédent de SCA ou AVC et un taux de LDLc basal moyen de 120 mg/dL (p110 du dossier de la transparence).

Les références concernées sont les suivantes :

- Cohorte CDPA, registre FAST-MI, Registre NSFA (utilisées pour définir les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle)
- Essais cliniques de Repatha® (utilisés pour estimer la réduction du LDLc)
- Equations de risque Framingham et REACH (utilisées pour estimer le risque d'événements sous traitement de fond).
- PRIME, FAST MI 2010 et Daubail et al (utilisées pour ajuster les équations de risque à la population française),
- Séguro et al 2015 ; FAST MI 2005 ; Benn et al. ; Horton et al. 2009 (utilisées pour ajuster les équations de risque à l'hypercholestérolémie familiale).
- Nhanes III, IMPROVE-IT (utilisées pour la validation externe du modèle)

Progression de la cohorte dans le modèle

- 5) L'évaluation récente du NICE concernant l'efficience des statines dans l'hypercholestérolémie reposait sur l'équation prédictive QRISK2 en prévention primaire⁶. Pourquoi ne pas avoir retenu cette équation dans l'analyse de référence pour modéliser le risque cardiovasculaire global en prévention primaire ? L'industriel peut, s'il le souhaite, proposer une analyse de sensibilité introduisant cette équation à la place de l'équation de Framingham en prévention primaire.
- 6) Les raisons sont claires pour rejeter SCORE et DECODE dans la modélisation du risque cardiovasculaire global. Une discussion est attendue pour justifier le choix de ne pas retenir les références issues de HAS 2013. Cette discussion doit permettre d'éclairer la pertinence de l'analyse de sensibilité présentée sur ces références, qui montre une réduction importante du RDCR.

7) Il est attendu des auteurs une justification supplémentaire de la calibration appliquée en prévention secondaire.

Explication de la question. L'industriel demande un remboursement chez les patients à « haut / très haut risque ». D'après les recommandations de l'ESC, les patients à haut risque cardiovasculaire sont définis par un risque de mortalité cardiovasculaire compris entre 5 et 10 % à 10 ans. L'équation REACH sans calibration simule actuellement dans le modèle un risque d'évènement cardiovasculaire à 21,4% dont 5,5% de mortalité, correspondant donc déjà à la définition d'une population à « haut risque » [7].

- 8) **Il est attendu une explication sur les valeurs de calibration utilisées en prévention secondaire, c.à.d. 11,2 et 20,9 (p.33 du dossier technique). Les facteurs de calibration en prévention primaire et secondaire doivent être testés en analyse de sensibilité, et une discussion sur l'incertitude de ces données non publiées est attendue.**
- 9) Concernant ces valeurs de calibration, qui permettent de corriger d'un sur-risque de mortalité à un an après un SCA ou un AVC par rapport aux autres ECV, pouvez-vous confirmer qu'elles ne sont appliquées que sur la première année après le premier ECV ? **Si la calibration est appliquée sur l'horizon vie entière, il est attendu une modification de l'analyse de référence permettant d'adapter la calibration aux données disponibles (à 12 mois).**
- 10) Pouvez-vous présenter les calculs de probabilités de transition de manière plus transparente :
- a. L'annexe 4 reporte les paramètres et coefficients des équations prédictives. Pouvez-vous ajouter à cette annexe les formules d'estimation du risque, ainsi que la manière dont elles ont été codées dans le modèle.
- b. Détailler la méthode par laquelle les probabilités de transition sont estimées dans le bras « traitement standard » à partir des équations de risque global et des taux de répartition par événement.
- c. Détailler la méthode par laquelle les probabilités de transition sont estimées dans le bras « Repatha® » à partir des données introduites dans le bras « traitement standard » et des données d'efficacité de Repatha®.

⁶ NICE, Lipid modification CG181, Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/cg181-lipid-modification-update-appendices2>

⁷ Donnée obtenue en sommant les événements fatals et non-fatals AVC/ SCA sous traitement de fond, c.-à-d. sur la feuille « Trace_Eze+Backbone »
= SOMME(AI157:AI167)+SOMME(AJ157:AJ167)+SOMME(BB157:BB167)+SOMME(BC157:BC167))

- d. Détailler la méthode par laquelle les probabilités de transition vers l'état décès en fonction des 3 causes possibles sont estimées dans les deux bras à partir des équations de risque et à partir des données annuelles Inserm.
- 11) Un facteur de correction du caractère familial de l'hypercholestérolémie de 3,13 est utilisé pour le risque de mortalité des patients HFhe en prévention primaire en s'appuyant sur l'étude de Séguro et al 2015. Pourquoi le taux de LDL-C > 250 a été retenu ?

Estimation des résultats de santé

Efficacité du médicament

- 12) Les critères d'efficacité utilisés dans le modèle, pour les populations HFhe et PS, proviennent d'analyses en sous-groupe chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Pouvez-vous confirmer que cette analyse était prévue au protocole, et discuter de l'homogénéité ou non des caractéristiques des patients par bras de traitement ?

Explication de la question : L'industriel précise page 103 du dossier de la transparence que ces analyses de sous-groupes de patients « contiennent un nombre limité de patients et que la stratification utilisée pour la randomisation dans chacune des études a pu ne pas être maintenue. Ces données fournies doivent ainsi être interprétées en ce sens. » Il est attendu que ces limites soient discutées dans le dossier technique du modèle en s'appuyant sur les caractéristiques des patients par bras de traitement.

- 13) **Quelles sont les données disponibles qui permettraient d'argumenter l'hypothèse d'une efficacité constante dans le temps et égale à l'efficacité observée à 12 semaines ?** Observe-t-on une constance du taux de réduction du LDLc sur les 12 semaines des essais ? Quelle est la tendance dans les études d'extension Osler et sur l'ensemble des autres études disponibles à plus long terme ? **Une analyse de sensibilité est attendue testant l'impact d'une réduction de l'effet traitement à plus long terme**, qui pourrait par exemple être liée à des problèmes d'observance.

- 14) **Quelle est la fiabilité de l'hypothèse d'une relation linéaire de la réduction relative d'ECV sur le taux de LDLc ?**

- Quel serait l'impact sur l'efficience de Repatha® d'une remise en cause de cette hypothèse de linéarité ? **Une analyse de sensibilité est attendue permettant de tester l'impact d'un effet sigmoïdale (et non linéaire) entre le taux de LDL-c et les effets cardio-vasculaires ?**

Explication de la question : Selon une publication de 2014, la relation entre taux de LDLc et risque d'ECV n'est pas linéaire. Charland S.L. and Stanek E.J. Sigmoidal Maximal Effect Modeling of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration and Annual Incidence of Coronary Heart Disease Events in Secondary Prevention Trials. Pharmacotherapy 2014 ; 34(5) : 452–463

- 15) Les informations concernant l'efficacité de Repatha® ne sont pas toujours cohérentes entre les rapports :
- a. Pour la population PS, les taux de réduction du LDL-c dans l'essai LAPLACE-2, exprimés comme la différence entre Repatha® Q2W et QM versus placebo, ne sont pas cohérents entre le rapport technique du modèle et le dossier de la transparence (Rapport technique : Annexe 6, tableau 89 ; Dossier de la transparence : tableau 36).
- b. Pour les populations HFhe et HFho, les réductions de LDL-c indiquées dans le rapport de présentation p.17, ne sont pas cohérentes avec le rapport technique p.89.

- c. Pour la population HFho, l'annexe 6 du rapport technique présente une différence entre Repatha® et placebo, alors que le dossier de la transparence présente une différence pour Repatha® entre la 12^{ème} semaine et l'inclusion (tableau 13 page 61 dossier de la transparence).

Merci d'apporter les corrections nécessaires, ajouter les références renvoyant aux CSR (en indiquant les numéros de pages) et détailler les calculs permettant d'obtenir l'efficacité moyenne des deux dosages de Repatha®.

Arrêt de traitements et observance

- 16) Pourriez-vous mener une recherche dans la littérature concernant l'observance et la persistance des traitements chroniques
- dans l'hypercholestérolémie ?
- en sous-cutanée ?
- 17) Quel est l'impact attendu d'une mauvaise observance sur l'efficacité du produit ?
- 18) Pouvez-vous préciser les conséquences des arrêts de traitement dans la modélisation ?

Explication de la question : Il est attendu que les patients arrêtant leur traitement retrouvent au cycle suivant les mêmes risques d'évènements cardiovasculaires que les patients sans traitement mais cette information n'est pas précisée dans le rapport.

- 19) Les auteurs précisent que les arrêts de traitement après 1 an observés dans l'étude Osler sont appliqués à chaque cycle du modèle (7.2%). **Pouvez-vous discuter de la transposabilité des 7,2% par an observés dans Osler, en vie réelle ?**

Quelles sont les proportions de patients encore sous traitement dans le modèle après 1 an, 3 ans, 5 ans, 10 ans et 20 ans. Discuter de la crédibilité de ces proportions en vie réelle.

Explication de la question : Il est attendu que les auteurs discutent des causes de ces arrêts dans Osler (ex : décision du patient, effets indésirables ou autre), et précisent pourquoi Osler a été choisi et non les essais pivots (Laplace-2, Rutherford-2, Tesla).

Estimation des coûts

Traitements

- 20) Que signifie la dépense annuelle moyenne par patient estimée à ■■■ euros (tableau 4.1, p7) alors que le prix revendiqué est de ■■■ euros par an ?
- 21) Pouvez-vous préciser les bases de données utilisées pour estimer les pourcentages de patients HFhe sous traitement (tableau 36, p.53) ?
- 22) Aucun coût d'administration n'est considéré dans le modèle. Est-il attendu que Repatha® soit auto-administré par le patient dès la première injection ? Sauf justification contraire, il est attendu que soient intégrés au modèle :
- des coûts d'administration de Repatha® et d'éducation pour la première année de traitement ;
- des coûts de collecte et d'élimination du matériel d'injection qui rentre dans la catégorie des DASRI.
-

Résultats et analyses de sensibilité

Présentation des résultats de l'analyse de référence

- 23) **Présenter les résultats cliniques de la progression de la pathologie au cours du temps ? Il est attendu que les auteurs commentent les courbes. En particulier, une discussion est attendue sur les taux de décès simulés à partir des données épidémiologiques disponibles en vie réelle.**

Explication de la question : Il est attendu que les auteurs fournissent dans le rapport technique les tableaux correspondant à la trace de Markov, c.-à-d. la répartition des patients par état de santé (i.e. NonCVDdeath, Strokedead, CHDdeath, PostStroke+PostUA/MI, PostStroke+UA/MI, Stroke+PostUA/MI, PostStroke, PostUA/MI, Stroke, UA/MI, ECVD, NoCVD), à chaque cycle, sur l'horizon temporel considéré par le modèle) pour l'intervention d'une part et le comparateur d'autre part, et ce pour les 4 sous-populations. Idéalement, ces tableaux pourraient être accompagnés de représentation graphique avec la probabilité en ordonnée, le temps en abscisse, et ce pour les données les plus pertinentes (e.g décès cumulés, SCA).

- 24) Pouvez-vous nous expliquer où dans le fichier Excel du modèle pouvons-nous retrouver les « prédictions du modèle (traitement de fond) ? Par exemple, pouvez-vous nous indiquer les cellules Excel utilisées pour calculer le « 2,18% » de prédiction de mortalité cardiovasculaire à 3 ans pour le traitement de fond.

Présentation de la validation

- 25) Pouvez-vous discuter de l'impact attendu sur le RDCR des sous-estimations des risques modélisés, tel que cela apparaît dans les analyses de validation ?
- 26) Pouvez-vous expliquer pourquoi IMPROVE-IT ne se compare pas à la modélisation du traitement de fond seul ?

Analyses de sensibilité

- 27) **Dans la mesure où votre nuage de point est circonscrit au quadrant nord-est, une estimation de l'intervalle de confiance à 95% est attendue à partir de l'ellipse de confiance.**

- 28) **Indiquer le RDCR moyen estimé dans les analyses probabilistes.**

- 29) Pouvez-vous présenter les résultats des analyses de sensibilité de manière exhaustive pour toutes les sous-populations, et d'une manière générale, commenter et expliquer les résultats obtenus ?

Explication de la question : Les résultats sur la sous-population PS-SCA des analyses de sensibilités sont attendus. Le rapport ne présente pas l'ensemble des analyses de sensibilité sur la sous-population HFho.

- 30) Dans le rapport technique (p.35), il est indiqué un IC95% pour le facteur de correction sur la mortalité en prévention primaire des HFhe de [1.03-6.47] alors qu'il est de [1.03-9.47] dans le graphique de Tornado. Quel est le bon intervalle ?
- 31) Pourquoi l'impact de l'HT est-il si important dans les populations HF ? Est-ce qu'il y a des différences sur le délai de survenue des ECV ?
- 32) Pourquoi la modification de l'hypothèse sur les états cumulés, qui simule une sévérité moins importante des événements récidivants, augmente le RDCR ? Une analyse de sensibilité contraire est attendue, qui simule une augmentation de la sévérité en cas de récurrence (par exemple +10% des coûts de l'état le plus cher et -10% de l'utilité de l'état le plus dégradé).

33) Les analyses de sensibilité déterministes suivantes sont attendues, ainsi qu'une interprétation de l'effet sur le RDCR :

a. Non considération de la réduction attendue des aphérèses

Explication de la question : Dans la modélisation, les aphérèses sont incluses dans le bras comparateur. Dans les essais cliniques utilisés pour renseigner l'efficacité (LAPLACE-2, RUTHEFORD-2 et TESLA), les aphérèses étaient un critère de non inclusion. Il ne paraît pas conservateur de considérer simultanément des économies générées par l'arrêt des aphérèses grâce à Repatha® et une efficacité évaluée dans une population sans aphérèses. En effet, les études cliniques de Repatha® montrent que l'efficacité chez les patients aphérèses est plus faible que chez les patients non traités par aphérèses (Exemple : Variation en pourcentage du taux de LDL-c chez des patients HF Ho par rapport à l'inclusion à 12 semaines dans l'étude TAUSSIG: non-traités par aphérèses 22,9% et traités par aphérèses 17%.)

D'autre part, les réductions/arrêts des aphérèses sont observées sur des échantillons très petits de patients (N=16 et N=34).

b. Modification du seuil en dessous duquel aucun bénéfice de réduction du taux de LDL-c n'est attendu, à un taux de 70 mg/dL (versus 40mg/dL dans le modèle actuellement).

c. La notice de dépôt précise que l'industriel doit fournir une estimation du RDCR pour une série de 3 prix, compris dans une fourchette allant de 50% à 120% du prix revendu. Une analyse avec une réduction supérieure à 10% est attendue.

34) Une analyse en scénario est attendue sur la sous-population en prévention secondaire, intégrant des patients moins sévères :

- caractérisés par un taux de LDLc moins élevé, correspondant à la limite inférieure revendiquée pour le remboursement (130 mg/DL)
- sans calibration de l'équation de REACH.

35) Les graphiques des analyses de sensibilités probabilistes ne sont pas concordant entre le rapport technique et la programmation Excel. Merci d'apporter les corrections nécessaires.

Graphique reporté dans le modèle pour la sous-population PS

Graphique reporté dans le rapport technique pour la sous-population PS

Discussion

- 36) Pouvez-vous intégrer dans votre discussion une analyse critique de l'étude d'efficience récente menée aux Etats-Unis par ICERⁱ sur les inhibiteurs PCSK9 et commenter la différence de résultats ?
- 37) Une discussion est attendue sur la transposition des RDCR estimés en vie réelle, à partir des questionnements ci-dessous, en particulier dans la sous-population en prévention secondaire.
- La place de Repatha® dans la stratégie thérapeutique par rapport à l'adjonction d'un autre antihypolipidémiant ou au traitement par aphérèse n'est pas clair. Après augmentation des doses de statine et échec sur la réduction du LDLc, quelles sont les stratégies possibles et quelles sont les stratégies les plus fréquentes en vie réelle. Des données existent-elles permettant de décrire les pratiques réelles en France après échec sous statine ?
- Que se passe-t-il si la prescription en vie réelle est plus large que la revendication de l'industriel ? Certaines recommandations fixent le taux à atteindre 100 mg/dL. A titre exploratoire, l'analyse de l'efficience de Repatha® chez des patients en prévention secondaire avec un taux de LDLc compris entre 100mg/dL et 130mg/dL est attendue, sauf justification contraire.
- Que se passe-t-il si la prescription intervient dans une prise en charge non optimale, à savoir une dose de statine inférieure à la dose maximale tolérée que ce soit en raison d'une prescription de Repatha® plus tôt dans la prise en charge que ce qui est revendiqué par l'industriel ou chez un patient non observant ?

Bibliographie

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670-1681.
- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11):3956-3964.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372(19):1791-1800.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25):2387-2397.
- Chevalier J. Mesure de l'utilité attachée aux états de santé. Valorisation de l'index d'utilité EQ-5D et évolution de l'échelle actuelle en France. 2010.
- Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008; 118(3):268-276.
- Daubail B, Jacquin A, Guillard JC, Hervieu M, Osseby GV, Rouaud O et al. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients. *Eur J Neurol* 2013; 20(1):57-61.
- Daubail B, Jacquin A, Guillard JC, Khoumri C, Aboa-Eboule C, Giroud M et al. Association between serum concentration of vitamin D and 1-year mortality in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37(5):364-367.
- Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation* 2014; 130(7):546-553.
- Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009; 50 Suppl:S172-S177.
- Majed B, Tafflet M, Kee F, Haas B, Ferrieres J, Montaye M et al. External validation of the 2008 Framingham cardiovascular risk equation for CHD and stroke events in a European population of middle-aged men. The PRIME study. *Prev Med* 2013; 57(1):49-54.
- Marchant I, Boissel JP, Kassai B, Bejan T, Massol J, Vidal C et al. SCORE should be preferred to Framingham to predict cardiovascular death in French population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16(5):609-615.
- Matza LS, Stewart KD, Gandra SR, Delio PR, Fenster BE, Davies EW et al. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. *BMC Health Serv Res* 2015; 15(1):173.
- Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008; 29(21):2625-2633.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965):331-340.
- Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965):341-350. Saboutet 2008

Seguro F, Bongard V, Berard E, Taraszkievicz D, Ruidavets JB, Ferrieres J. Dutch Lipid Clinic Network low-density lipoprotein cholesterol criteria are associated with long-term mortality in the general population. *Arch Cardiovasc Dis* 2015.

Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012; 125(7):695-703.

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

N° ISBN : 978-2-11-152284-8