



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'AVIS 15 DECEMBRE 2021

Icosapent ethyl
VAZKEPA 998 mg, capsule molle

Première évaluation

› L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement chez les patients adultes sous traitement par statine à dose maximale tolérée, à très haut risque cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) et présentant une hypertriglycéridémie modérément élevée (≥ 150 et < 500 mg/dL).

Avis défavorable au remboursement dans les autres populations de l'indication incluant les patients avec une hypertriglycéridémie sévère (≥ 500 mg/dL) et ceux présentant un diabète et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire (prévention primaire).

› Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

› Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des hypertriglycéridémies vise à prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires (prévention primaire) ou de leurs récides (prévention secondaire), et ainsi réduire le risque de mortalité. Elle varie en fonction du RCV, du taux de LDL-c et du taux de triglycérides (TG).

Chez les patients à haut et très haut RCV, la prise en charge, telle que mentionnée dans les recommandations en vigueur (voir ci-après), repose systématiquement sur des mesures hygiéno-diététiques associées à une thérapie hypolipémiante (statines, fibrates, oméga-3) et au contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaires.

A noter que les fibrates n'ont pas d'AMM spécifique dans la réduction des événements cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire que ce soit en prévention primaire ou secondaire.

D'après le Consensus français de 2016, chez les patients à haut et très haut RCV atteints d'une hypertriglycéridémie modérée (taux de TG ≥ 200 mg/dL et < 500 mg/dL) malgré les mesures hygiéno-diététiques, l'objectif principal du traitement est de contrôler le taux de LDL-c pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires. Ainsi :

- en cas de dyslipidémie mixte avec un taux de LDL-c non contrôlé, les statines sont recommandées en première intention. En cas d'atteinte de l'objectif de LDL-c sous statine, un fibrate peut être associé si les taux de triglycérides restent élevés (TG ≥ 200 mg/dL et < 500 mg/dL) et le taux de HDL-c bas. En cas de non atteinte de l'objectif de LDL-c sous statine, la priorité est de réduire le LDL-c en associant de l'ézétimibe à la statine.
- en cas de LDL-c contrôlé sous mesures hygiéno-diététiques, un fibrate peut être envisagé en première intention pour réduire le taux de triglycérides chez les patients avec un taux de HDL-c bas. Ainsi, dans les dyslipidémies mixtes comportant une hypertriglycéridémie modérée (entre 2 et 5 g/L), un fibrate est envisageable chez les patients avec un LDL-cholestérol à l'objectif sous mesures hygiéno-diététiques et/ou statine, qu'à deux autres conditions simultanément nécessaires :
 - un HDL-cholestérol bas ($\leq 0,4$ g/L)
 - un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé.

Chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie élevée (≥ 500 mg/dL) malgré les mesures hygiéno-diététiques, un fibrate est recommandé en 1^{ère} intention pour réduire le risque de pancréatite aiguë.

En cas d'hypertriglycéridémie élevée persistante malgré un traitement par fibrate et les mesures hygiéno-diététiques, chez les patients avec un taux de LDL-c contrôlé, des acides gras à longue chaîne oméga-3 à forte dose peuvent être ajoutés après avis spécialisé. En cas d'hypertriglycéridémie élevée persistante malgré la thérapie avec un LDL-c non à l'objectif par rapport au RCV du patient, une statine peut être associée au fibrate après avis spécialisé.

Lorsqu'une association fibrate/statine est envisagée après avis spécialisé, et ce que quelle que soit la sévérité de l'hypertriglycéridémie, ces recommandations mentionnent que c'est l'association fénofibrate/statine qui doit être envisagée, citée comme la seule ayant été évaluée dans de larges études cliniques.

D'après les recommandations européennes de 2019 sur la prise en charge des dyslipidémies, les recommandations chez les patients ayant une hypertriglycéridémie sont les suivantes :

- les statines sont recommandées comme traitement de première intention chez les patients à haut RCV ayant une hypertriglycéridémie (TG > 200 mg/dL) malgré les mesures hygiéno-diététiques (grade IB).
 - chez les patients à haut ou très haut RCV présentant une hypertriglycéridémie comprise entre 1,35 et 499 mg/dL malgré un traitement par statine et les mesures hygiéno-diététiques, les acides gras polyinsaturés oméga-3 (icosapent éthyl 2x 2g/jour) doivent être envisagés en association avec la statine (grade IIaB).
 - en prévention primaire, chez les patients qui ont un taux de LDL-c à l'objectif avec un taux de TG > 200 mg/dL, le fénofibrate ou le bézafibrate peuvent être envisagés en association avec des statines (grade IIbB).
 - chez les patients à haut RCV qui ont un taux de LDL-c à l'objectif avec un taux de TG > 200 mg/dL, le fénofibrate ou le bézafibrate peuvent être envisagés en association avec des statines (grade IIbC).
- Chez les patients atteints d'une hypertriglycéridémie sévère malgré les mesures hygiéno-diététiques, les fibrates doivent être instaurés, avec des acides gras oméga-3 (2 à 4 g/jour) comme traitement d'appoint.

D'après les recommandations européennes de 2021 sur la prévention des maladies cardiovasculaires, les recommandations chez les patients ayant une hypertriglycéridémie sont les suivantes :

- les statines sont recommandées comme traitement de première intention chez les patients à haut RCV ayant une hypertriglycéridémie (TG > 200 mg/dL) malgré les mesures hygiéno-diététiques (grade IB).

- chez les patients à haut ou très haut RCV présentant une hypertriglycéridémie > 135 mg/dL malgré un traitement par statine et les mesures hygiéno-diététiques, les acides gras polyinsaturés oméga-3 (icosapent éthyl 2x 2g/jour) peuvent être envisagés en association avec une statine (grade IIbB). La gradation de cette recommandation a été modifiée par rapport aux recommandations sur les dyslipidémies de 2019 : grade IIb (« peuvent être considérés ») au lieu de IIa (« doivent être envisagés »).
- chez les patients sous statine qui ont un taux de LDL-c à l'objectif avec un taux de TG > 200 mg/dL, le fénofibrate ou le bésafibrate peuvent être envisagés en association avec des statines (grade IIbB).

Un avis spécialisé est préconisé en cas d'association d'une statine avec un fibraté, en raison de leur interaction augmentant le risque d'atteintes musculaires, incluant les myopathies et rhabdomyolyses, en particulier en cas de maladie musculaire préexistante. Les fibrates sont contre-indiqués pour des doses $\geq$ 40 mg de rosuvastatine. De plus, le gemfibrozil est contre-indiqué en association avec la simvastatine ou la rosuvastatine à 40 mg, et déconseillé avec les statines.

Place du médicament

VAZKEPA (icosapent éthyl) est un traitement de 2^{ème} intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques, qui doit être réservé uniquement aux patients qui ont une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) et une hypertriglycéridémie modérément élevée ($\geq$ 150 et < 500 mg/dL), recevant déjà un traitement par statine à dose maximale tolérée.

VAZKEPA (icosapent éthyl) ne doit pas être utilisé chez des patients recevant un traitement hypolipémiant incluant un anti-PCSK9 en plus d'une statine, association qui n'a pas été évaluée dans les études cliniques. Les données cliniques en association à l'ézétimibe sont limitées.

La Commission considère que VAZKEPA (icosapent éthyl) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres populations de l'AMM, à savoir :

- chez les patients avec un diabète et un autre facteur de risque cardiovasculaire (prévention primaire), compte tenu du risque d'événements cardiovasculaires nettement inférieur chez ces patients en comparaison à ceux ayant une maladie cardiovasculaire (prévention secondaire), dans un contexte où il existe des incertitudes sur les quantités d'effet observées dans l'étude REDUCE-IT qui pourraient être biaisées en faveur de VAZKEPA (icosapent éthyl) en raison du choix du placebo (huile de paraffine), et des analyses exploratoires qui suggèrent un bénéfice moindre en prévention primaire qu'en prévention secondaire,
- chez les patients avec une hypertriglycéridémie sévère ($\geq$ 500 mg/dL), faute de données cliniques.

La Commission rappelle que l'utilisation de VAZKEPA (icosapent éthyl) peut exposer à un risque accru de fibrillation auriculaire ou flutter, notamment d'épisodes nécessitant une hospitalisation, et de saignements. Conformément aux mises en garde mentionnées dans le RCP, une surveillance visant à identifier la survenue de ces effets indésirables, en particulier chez les patients présentant des antécédents de fibrillation ou flutter auriculaire et ceux prenant des agents antithrombotiques, devra être mise en place

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence
disponible sur www.has-sante.fr

