



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 DECEMBRE 2021

alirocumab

PRALUENT 75 mg, 150 mg et 300 mg, solution injectable

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse,
- les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L), en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Place du médicament

En cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, PRALUENT (alirocumab) doit être utilisé :

- chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérese,
- chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L),

en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

Pour rappel, le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est donc défini de la façon suivante :

- statine à dose maximale tolérée, seule en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ;
- ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.

► Recommandations particulières

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

- les patients qui ne sont pas à très haut risque cardiovasculaire,
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé lorsqu'il est possible.

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

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la Commission
Indications concernées	<p>- <u>Indication de l'AMM</u> :</p> <p>« <u>Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte</u> PRALUENT est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.</p> <p><u>Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie</u> PRALUENT est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c, en complément de la correction des autres facteurs de risque seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées ».</p> <p>- <u>Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation</u> :</p> <p>La demande de réévaluation concerne uniquement les patients adultes ayant une contre-indication ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe, présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse - une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L).
SMR	<p>IMPORTANT en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse, - chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L), <p>en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des données initiales ayant montré un effet de l'alirocumab sur la morbi-mortalité cardiovasculaire versus placebo, via un critère de jugement composite, chez les patients en prévention secondaire avec antécédent de SCA récent (étude ODYSSEY OUTCOMES), - Mais au regard de l'absence de données robustes permettant de démontrer un bénéfice sur la morbi-mortalité chez les patients avec contre-indication ou intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe, <p>la Commission considère que PRALUENT (alirocumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse, - chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L), <p>en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.</p>
ISP	<p>PRALUENT (alirocumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, PRALUENT (alirocumab) doit être :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse, - chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L), <p>en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.</p> <p>Pour rappel, le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est donc défini de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - statine à dose maximale tolérée, seule en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ; - ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.
Population cible	<p>La population cible de PRALUENT (alirocumab) dans les indications revendiquées est comprise entre 580 et 2 637 patients.</p>
Recommandations	<p>La Commission souhaite le maintien du statut de médicament d'exception pour PRALUENT (alirocumab).</p> <p>Elle alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients qui ne sont pas à très haut risque cardiovasculaire, - les patients ne recevant pas un traitement optimisé lorsqu'il est possible. <p>La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de PRALUENT (alirocumab) lors de ses prochaines évaluations.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence des spécialités PRALUENT (alirocumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans un périmètre restreint des indications de l'AMM, à **savoir, en cas de contre-indication ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe chez :**

- **les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ;**
- **les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L).**

Cette demande de réévaluation par la Commission fait suite à un besoin médical identifié par les médecins cardiologues de disposer des inhibiteurs de PCSK9 en cas de contre-indications ou intolérance aux statines et/ou à l'ézetimibe.

PRALUENT (alirocumab) est une immunoglobuline monoclonale humaine de type IgG1 qui, en se liant à la PCSK9¹ humaine circulante, empêche la liaison de PCSK9 aux récepteurs LDL présents à la surface de la cellule hépatique, évitant ainsi leur dégradation. L'augmentation des récepteurs LDL hépatiques se traduit par une réduction associée du LDL-c sérique.

Pour rappel, en avril 2016², la Commission avait considéré que le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou les dyslipidémies mixtes, du fait de l'absence de démonstration de l'effet de PRALUENT (alirocumab) sur la morbi-mortalité.

Dans son avis, la Commission avait précisé qu'elle réévaluerait ces spécialités au regard notamment de l'étude ODYSSEY ESCAPE réalisée chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par LDL-aphérèses, et avait souhaité disposer des résultats finaux de l'étude de morbi-mortalité ODYSSEY OUTCOMES.

En 2017³, la Commission a examiné la nouvelle demande d'inscription de PRALUENT (alirocumab) sur la base des résultats de l'étude ODYSSEY ESCAPE dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, et a considéré que le SMR :

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

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

PRALUENT (alirocumab) est désormais remboursé dans cette population restreinte et disponible en ville depuis le 30 janvier 2018.

En 2019, une extension d'indication dans le traitement de la « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie » (prévention secondaire) a été octroyée par la Commission européenne sur la base de l'étude ODYSSEY OUTCOMES :

¹ Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine type 9

² Avis de la commission de la Transparence du 20 avril 2016 relatif à PRALUENT.

³ Avis d'inscription du 22 mars 2017 de PRALUENT 75 et 150 mg par la Commission de la Transparence.

« PRALUENT est indiqué chez les adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant les taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. »

Dans son avis du 17 juillet 2019⁴, la Commission de la Transparence a considéré que le SMR de PRALUENT (alirocumab) était important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

Ella a précisé que le SMR de PRALUENT (alirocumab) était insuffisant dans les autres populations incluant notamment la monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients atteints d'une maladie athéroscléreuse établie **ayant une intolérance ou contre-indication aux statines.**

Un autre inhibiteur de PCSK9 ayant l'AMM dans cette sous-population, l'evolocumab (REPATHA) fait également l'objet d'une réévaluation par la Commission de la Transparence⁵.

02 INDICATIONS

« Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte

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

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

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

PRALUENT est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- **seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. »**

03 POSOLOGIE

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

La dose initiale habituelle d'alirocumab est de 75mg administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines. Les patients qui nécessitent une diminution plus importante du taux de LDL-

⁴ Avis d'extension d'indication du 17 juillet 2019 de PRALUENT 75 et 150 mg par la Commission de la Transparence.

⁵ Avis de la commission de la Transparence du 5 septembre 2018 relatif à REPATHA.

C (>60%) peuvent démarrer le traitement à la dose de 150 mg une fois toutes les 2 semaines ou 300 mg une fois toutes les 4 semaines (mensuellement) administrée par voie sous-cutanée.

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

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

Pour plus de précisions concernant les populations spéciales et le mode d'administration, voir la rubrique 4.2 du Résumé Caractéristique Produit.

04 BESOIN MEDICAL^{6,7,8}

L'hypercholestérolémie et les dyslipidémies mixtes sont des troubles du métabolisme lipidique qui se caractérisent par des taux de cholestérol, de triglycérides ou de lipoprotéines anormalement élevés dans le sang.

Ces troubles métaboliques constituent, avec certaines hypertriglycéridémies, le diabète, l'hypertension artérielle et le tabagisme, des facteurs de risque cardiovasculaires majeurs, pouvant entraîner des complications cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, artériopathies périphériques, etc....).

Les hypercholestérolémies non familiales représentent la très large majorité des hypercholestérolémies primaires (soit plus de 97% : 9,1 millions de patients hypercholestérolémiques en France dont 300 000 environ sont atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote)⁹.

En France, les maladies cardiovasculaires représentent la 1^{ère} cause de mortalité chez la femme et la 2^{ème} chez l'homme¹⁰, malgré l'amélioration de leur prise en charge.

Le risque cardiovasculaire (RCV) doit être pris en considération pour adapter l'intensité des mesures préventives.

En prévention primaire, le RCV est évalué à l'aide de l'outil SCORE¹¹ (*Systematic Coronary Risk Estimation*), hormis pour les patients diabétiques (type 1 ou 2), insuffisants rénaux chroniques, ou atteints d'une hypertension ou hypercholestérolémie sévère pour lesquels le RCV est considéré comme élevé ou très élevé.

En cas de maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire), le RCV est d'emblée considéré très élevé.

⁶ Santé Publique France. Maladies cardiovasculaires et accident vasculaire cérébral. juin 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral>.

⁷ Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020 ; 41 : 111–88.

⁸ Béliard S, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. Diabetes Metab. 2016.

⁹ ANHET. L'Hypercholestérolémie Familiale en chiffres. ANHET.f <https://www.anhet.fr/chiffres-cles> (2019).

¹⁰ Santé Publique France. Maladies cardiovasculaires et accident vasculaire cérébral. Juin 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral>

¹¹ SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) : score permettant d'estimer le risque cumulé sur 10 ans de survenue d'un événement cardiovasculaire fatale.

Selon les recommandations de l'ESC/EAS de 2019¹², on distingue 4 niveaux de RCV qui déterminent les objectifs cibles de taux de LDL-c à atteindre (Voir tableau 1).

Tableau 1. Les différents niveaux de risques cardiovasculaires avec leurs objectifs de LDL-c à atteindre ainsi que la stratégie d'intervention (ESC 2019)

Niveau de risque cardiovasculaire		Objectif de LDL-c	Stratégie d'intervention
Faible	SCORE <1 %	< 1,16 g/l (3,0 mmol/l)	- Si LDLc < 3,0 mmol : mesures hygiéno-diététiques - Si 3,0 <LDLc < 4,9 mmol : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant à considérer si non-contrôlé - Si LDLc > 4,9 mmol : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant
Modéré	Patients jeunes (diabète de type 1 (DT1) <35 ans, diabète de type 2 (DT2) <50 ans) avec une durée du diabète <10 ans sans autre facteur de risque CV 1 % ≤ SCORE <5 %	< 1,00 g/l (2,6 mmol/l)	- Si LDLc < 2,6 mmol : mesures hygiéno-diététiques - Si 2,6 <LDLc < 4,9 mmol : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant à considérer si non-contrôlé - Si LDLc > 4,9 mmol : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant
Elevé	Patients avec un facteur de risque unique élevé, notamment CT ¹³ > 8 mmol/l (3,10 g/l) ou LDL-c > 4,9 mmol/l (1,90 g/l) ou PA ≥ 180/110 mmHg Hypercholestérolémie familiale sans autre facteur de risque majeur Diabète sans atteinte d'organe avec une durée ≥ 10 ans ou un autre facteur de risque additionnel Insuffisance rénale modérée définie par un débit de fraction glomérulaire (DFG) compris entre 30 et 59 ml/min 5 % ≤ SCORE < 10 %	< 0,70 g/l (1,8 mmol/l) avec une diminution ≥ 50% du taux initial.	- Si LDLc < 1,8 mmol : mesures hygiéno-diététiques - Si 1,8 <LDLc < 2,6 mmol : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant à considérer si non-contrôlé - Si LDLc > 2,6 mmol : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant
Très élevé	Maladies cardiovasculaires athéroscléroseuses documentées. Cela comprend les antécédents cliniques de SCA (IM ou angor instable), d'angor stable, de revascularisation coronaire (ICP, pontage aorto-coronarien et autres procédures de revascularisation artérielle), d'AVC et d'AIT, et d'artériopathie périphérique (prévention secondaire). Diabète avec atteinte d'organe ou au moins 3 facteurs de risque majeurs ou un diabète de type 1 avec une durée > 20 ans Insuffisance rénale sévère définie par un DFG <30 ml/min Score de mortalité CV à 10 ans ≥10% Hypercholestérolémie familiale avec une maladie cardiovasculaire athéroscléroseuse ou avec un autre facteur de risque majeur	< 0,55 g/l (1,4 mmol/l) avec une diminution ≥ 50% du taux initial*	- Si LDLc < 1,4 mmol : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant à considérer si non-contrôlé - Si LDLc > 1,4 mmol : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant - Si LDLc < 1,4 mmol : mesures hygiéno-diététiques - Si 1,4 <LDLc < 1,8 mmol : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant à considérer si non-contrôlé - Si LDLc > 1,8 mmol : mesures hygiéno-diététiques + traitement hypolipémiant

* Pour les patients avec une maladie cardiovasculaire athéroscléroseuse établie qui ont eu un 2^{ème} évènement cardiovasculaire dans les 2 ans (pas nécessairement le même type d'évènement que le 1^{er}) tout en prenant un traitement à base de statines au maximum toléré, un objectif de LDL-C de <1,0 mmol/L (<40 mg/ dL) peut être envisagé.

► Prise en charge

La prise en charge de l'hypercholestérolémie varie en fonction du risque cardiovasculaire du patient (incluant l'existence d'antécédents de maladies cardiovasculaires), de la concentration en LDL-c et de l'objectif visé. Elle a pour objectif de réduire le risque de survenue d'évènements

¹² Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2019 ;00 :1-78

¹³ Taux de Cholestérol total

cardiovasculaires. Les mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation des graisses, exercice physique) et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, diabète...) sont systématiquement recommandées chez tous les patients nécessitant une prévention cardiovasculaire. Un traitement hypolipémiant médicamenteux sera d'emblée associé aux mesures hygiéno-diététiques chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé en prévention primaire (tel qu'une hypercholestérolémie familiale) et chez tous les patients en prévention secondaire.

En prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires, les statines sont recommandées en première intention de traitement médicamenteux. Il est recommandé d'utiliser une statine de forte intensité jusqu'à la plus forte dose tolérée pour atteindre les objectifs fixés pour chaque niveau de risque cardiovasculaire. Une autre statine peut être utilisée en cas d'intolérance. Si les objectifs ne sont pas atteints avec la dose maximale tolérée d'une statine, l'association avec l'ézétimibe est recommandée.

L'addition d'un séquestrant biliaire (cholestyramine) est évoquée comme alternative mais la recommandation est de faible niveau de preuve, il présente une tolérance digestive très médiocre, et des interactions médicamenteuses difficiles à gérer pour des patients polymédicamentés.

Contre-indications aux statines

Les statines peuvent être contre-indiquées dans certaines situations (cf. RCP).

En dehors de contre-indications génériques (hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés) et de contre-indications par nature temporaires liées à l'administration concomitante avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4, les mentions principales concernent les patients avec :

- Affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale : contre-indication éventuellement temporaire ;
- Myopathie, sans critères précis de définition dans le RCP;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) pour la rosuvastatine.

Intolérance aux statines

Par ailleurs, les principaux effets indésirables rapportés avec les statines sont musculaires, hépatiques et métaboliques.

Les données acquises de la science sur l'innocuité des statines et les événements indésirables associés¹⁴ montrent qu'une toxicité hépatique sévère, nécessitant l'arrêt du traitement, est rare, estimée à 1/100 000 individus traités. Une élévation dose-dépendante des transaminases au-delà de 3 fois la normale, est plus fréquente, environ 1/100 dans les essais cliniques. Elle est habituellement asymptomatique et transitoire. L'augmentation du risque d'apparition d'un diabète de type 2 est estimé à 10% à 5 ans, 20% pour les fortes doses. Ce risque a été essentiellement démontré chez les patients à risque accru de développer un diabète de type 2. Il ne constitue pas un motif habituel d'arrêt du traitement.

Les **troubles musculaires** constituent l'effet secondaire caractéristique des statines, source de la très grande majorité des cas d'intolérance effective ou ressentie, et d'arrêt du traitement.

Il existe différents types d'atteintes, regroupées sous le nom de symptômes musculaires associés aux statines (SMAS) d'intensité croissante pouvant constituer une intolérance et mener à l'arrêt du traitement :

- Les myalgies fréquentes,
- Les myopathies (myosites) sévères mais rares,
- Les rhabdomyolyses.

Les recommandations ESC 2019 mentionnent un arbre décisionnel qui prend en compte l'intensité des symptômes, leur imputabilité au traitement et le taux de créatine phosphokinase (CPK) :

¹⁴ CB Newman et al. Statin Safety and Associated Adverse Events. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39: e38-e81

- en cas de rhabdomyolyse (CPK>40 fois la limite supérieure de la normale), la recommandation est l'arrêt définitif des statines ;
- en cas de symptômes invalidants, sans autre cause identifiable et de CPK>4 fois la limite supérieure de la normale (comme dans le cas des myopathies), il est recommandé d'interrompre la prescription pendant au moins 6 semaines jusqu'à régression des symptômes et normalisation des CPK, puis de réintroduire une autre statine au dosage le plus faible, à augmenter progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée. Une prise un jour sur deux ou une semaine sur deux peut faciliter la tolérance ;
- en cas de symptômes avec CPK <4 fois la limite supérieure de la normale, la recommandation de sevrage est plus courte, 2 à 4 semaines. Si les symptômes persistent, la responsabilité de la statine est peu probable et il faut rechercher une autre cause. Si les symptômes s'améliorent, il est recommandé de réintroduire une deuxième statine à la dose usuelle ou au dosage le plus faible, voire si les symptômes réapparaissent, de tester une 3ème statine en débutant par le dosage le plus faible.

Chez les patients qui ne peuvent tolérer aucune statine ou chez qui les statines sont contre-indiquées, les recommandations européennes de l'ESC/EAS 2019 mentionnent qu'un traitement par ézétimibe doit être considéré Erreur ! Signet non défini..

Si l'ajout de l'ézétimibe à une statine à une dose maximale tolérée, ne permet pas d'atteindre l'objectif de LDL-C, l'addition d'un anti-PCSK9 est recommandée uniquement chez les patients à très haut-risque cardiovasculaire :

- **en prévention secondaire en cas d'hypercholestérolémie familiale ou non.**
- **en prévention primaire avec un autre facteur de risque majeur chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale.**

A noter que l'ézétimibe en association avec une statine est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques(cf. RCP).

► **Conclusion sur la couverture du besoin médical**

Il existe un besoin médical :

- **non couvert chez les patients non contrôlés ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et à l'ézétimibe ;**
- **partiellement couvert chez les patients non contrôlés ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines ou à l'ézétimibe.**

Cependant, il est nécessaire de disposer de médicaments efficaces sur des critères de morbi-mortalité et bien tolérés en complément des mesures hygiéno-diététiques chez les patients non contrôlés qui présentent une contre-indication ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans le cadre de cette réévaluation, les comparateurs cliniquement pertinents de PRALUENT (alirocumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse,
- les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L).

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Avis CT (date)	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
REPATHA , solution injectable (evolocumab) AMGEN SAS	Oui	<p><u>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte</u> REPATHA est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. <p><u>Hypercholestérolémie familiale homozygote</u> REPATHA est indiqué chez</p>	<p>Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données</p> <p>Extension d'indication (05/09/2018)</p>	<p>Important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients inclus dans l'étude FOURIER à savoir les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée ; - patients inclus dans l'étude REPATHA APHERESIS à savoir les patients adultes présentant 	<p>REPATHA à un traitement hypolipémiant optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) à la prise en charge des patients adultes, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée.</p> <p>L'ajout de REPATHA à un traitement hypolipémiant optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) à la prise en charge des patients</p>	Oui

	<p>l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.</p> <p><u>Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie</u> REPATHA est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c, en complément de la correction des autres facteurs de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. 		<p>une HFHe, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.</p> <p>Insuffisant dans les autres populations des indications « hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte » et « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », incluant notamment REPATHA en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, ou - les patients en prévention primaire, ou - les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou <p>les patients ne recevant pas un traitement optimisé par hypolipémiant.</p>	<p>adultes présentant une hypercholestérolémie hétérozygote familiale, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.</p>	
--	--	--	--	---	--

A noter que REPATHA (evolocumab) dispose d'une AMM dans la même situation clinique que PRALUENT (alirocumab) et avait obtenu un SMR insuffisant dans « l'hypercholestérolémie primaire » et « la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », chez notamment les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, sa réévaluation est en cours par la CT à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette réévaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées chez certains patients avec HF, en association aux médicaments hypolipémiants.

Les indications de LDL-aphérèse selon les recommandations de la NSFA¹⁵ sont un taux LDL-c > 3 g/L en prévention primaire et > 2 g/L en prévention secondaire malgré une prise en charge médicamenteuse optimale.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de PRALUENT (alirocumab) en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, est REPATHA (évolocumab), chez :

- **les adultes ayant une HFHe à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse (prévention primaire).**
- **les adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) (prévention secondaire).**

Cependant, chez les patients ayant un antécédent récent d'angor instable et un taux de LDL-c non contrôlé, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à PRALUENT (alirocumab).

Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec REPATHA (évolocumab) à la date de la présente évaluation.

De plus, l'aphérèse est également un comparateur cliniquement pertinent de PRALUENT (alirocumab) chez les patients adultes ayant une HFHe à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

Le libellé de l'AMM est :

« PRALUENT is a PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) inhibitor antibody indicated:

- to reduce the risk of myocardial infarction, stroke, and unstable angina requiring hospitalization in adults with established cardiovascular disease.
- as adjunct to diet, alone or in combination with other lipid-lowering therapies (e.g., statins, ezetimibe), for the treatment of adults with primary hyperlipidemia (including heterozygous familial hypercholesterolemia) to reduce low-density lipoprotein cholesterol LDL-C».

► Prise en charge en Europe :

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

¹⁵ Farnier M et al. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse médicale 2013;42: 930-950.

Pays	Prise en charge Europe	
	Oui (préciser date de début /Non/Evaluation en cours)	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Allemagne	Oui (02/06/2016-07/2019)	Praluent (alirocumab) est remboursé chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale, ou une dyslipidémie mixte d'évolution réfractaire, avec un taux de LDL-C ne pouvant pas être abaissé suffisamment malgré un régime alimentaire et un traitement hypolipémiant maximal (statine et/ou autres hypolipémiant en cas de contre-indication des statines) documentés et maintenus pendant une période de 12 mois, et donc considéré comme éligibles à un traitement par LDL-aphérèse. L'utilisation de Praluent (alirocumab) peut être considérée uniquement chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire confirmée (coronaropathie, événement neurovasculaire, ou maladie artérielle périphérique) ou présentant des facteurs de risque d'événement cardiaque (par exemple diabète, débit de filtration glomérulaire <60 ml/min) ainsi que chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée du fait du risque global de prédisposition familiale.
Angleterre/ Pays de Galles	Oui (06/05/2016)	Praluent (alirocumab) est remboursé chez les patients : - HeFH en prévention primaire avec un taux de LDL-C >5,0 mmol/l (1,95 g/L), - HeFH en prévention secondaire avec un taux de LDL-C >3,5 mmol/l (1,35 g/L), - présentant un haut risque cardiovasculaire avec un taux de LDL-C >4,0 mmol/l (1,55 g/L), - présentant un très haut risque cardiovasculaire avec un taux de LDL-C >3,5 mmol/l (1,35 g/L).
Belgique	Oui (26/07/2016)- Modification en 2020	Praluent (alirocumab) est remboursé chez les patients : - HeFH en prévention primaire avec un taux de LDL-C >1,30 g/L malgré un traitement hypolipémiant à dose maximale tolérée (ezetimibe et/ou statine), - HeFH en prévention secondaire avec un taux de LDL-C >1,00 g/L malgré un traitement hypolipémiant à dose maximale tolérée (ezetimibe et/ou statine), L'hypercholestérolémie familiale est définie par un score >8 points sur le DLCN (<i>Dutch Lipid Clinic Network</i>). Depuis 2020, extension en prévention secondaire, alignée sur Repatha (ajout de l'indication après AVC et après revascularisation chez les patients avec LDL-C ≥ 100 mg/dl malgré un traitement statine + ezetimibe)
Espagne	Oui (03/03/2016)	Praluent (alirocumab) est remboursé chez les patients : - HeFH en prévention primaire non contrôlée malgré un traitement hypolipémiant à la dose maximale tolérée (LDL-C >1,00 g/L), - Patients en prévention secondaire (maladie cardiaque ischémique, AVC ischémique ou maladie artérielle périphérique) non contrôlée malgré un traitement hypolipémiant à la dose maximale tolérée de statines (LDL-C >1,00 g/L), - Patients intolérants aux statines ou avec contre-indication aux statines et dont le LDL-C est supérieur à 1 g/L, malgré un traitement à dose maximale tolérée de statine
Italie	Oui (06/03/2017) + modification 03/2020	Praluent (alirocumab) est remboursé : - En prévention primaire pour les patients HeFH (score DLCN≥8) avec trois mesures du taux de LDL-C >1,30 g/L malgré au moins 6 mois de traitement à la dose maximale tolérée d'une statine de forte intensité + ezetimibe OU par ezetimibe seul chez les patients intolérants aux statines. - En prévention secondaire pour les patients HeFH (score DLCN≥8) OU une hypercholestérolémie non familiale, OU une dyslipidémie mixte avec au moins l'un des caractéristiques suivantes : coronaropathie, OU maladie neuro-vasculaire, OU maladie artérielle périphérique OU diabète+hypertension OU diabète et tabagique OU diabète+complications (néphropathie, rétinopathie), ET avec 3 mesures du taux de LDL-C >1,00 g/L après 6 mois de traitement à la dose maximale tolérée d'une statine de forte intensité + ezetimibe OU après seulement un dosage de LDL-C en cas d'IDM récent (moins de 12 mois) ou d'événements CV multiples ou avec une intolérance démontrée aux statines et/ou ezetimibe.

Pays-Bas	Oui (01/06/2016)	Praluent (alirocumab) est remboursé dans le cadre du traitement de l'hypercholestérolémie chez des patients à haut risque, si un traitement par statine à dose maximale tolérée +ezetimibe n'est pas suffisant. Les patients à haut risque sont définis de la façon suivante (pas de seuil de taux de LDL-C) : HeFH, OU au moins 2 événements cardiovasculaires OU diabète de type 2 associé à un événement cardiovasculaire OU événement cardiovasculaire avec intolérance documentée aux statines (3 statines testées, basée sur les critères définis par le consensus EAS/ESC).
Suède	Oui (26/01/2017)- Modification 05/2019 et 02/2021	Praluent (alirocumab) est remboursé : En prévention 1 ^{ère} pour les patients HeFH avec LDL-C ≥ 5 mmol/l En prévention secondaire chez les patients avec maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avec un traitement à dose maximale tolérée de statine + ezetimibe et un taux de LDL-C ≥ 2.5 mmol/l (patients à risque extrême) ≥ 3.0 mmol/l (patients à risque élevé)

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	20 avril 2016 (inscription)
Indication	<p>PRALUENT (alirocumab) est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. <p>L'effet de PRALUENT (alirocumab) sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.</p>
SMR (libellé)	Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'efficacité de PRALUENT (alirocumab) uniquement en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c) ; - l'absence de démonstration d'un effet de l'alirocumab sur la morbi mortalité (étude en cours), - des incertitudes en termes de tolérance, notamment du fait de la durée courte des études (maximum 78 semaines), qui ne permettent pas d'apprécier l'effet même à moyen terme de ce médicament en ce qui concerne son impact sur les fonctions neurocognitives le développement d'anticorps et les effets hépatiques, - des incertitudes en termes d'observance, <p>la place de PRALUENT (alirocumab) dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie.</p>
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	<p>La Commission souhaite réévaluer PRALUENT (alirocumab) sur la base des résultats finaux de l'étude ODYSSEY ESCAPE dans la population des patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygotes éligibles à l'aphérèse.</p> <p>La Commission souhaite, de plus, disposer des résultats finaux des études actuellement en cours et notamment ceux de l'étude de morbi-mortalité (ODYSSEY OUTCOMES) et de l'étude sur l'impact d'une réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude LTS14580 demandée dans le cadre du PGR) en cours.</p>
Autres recommandations	Avis défavorable à l'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) et dans les dyslipidémies mixtes.

Date de l'avis (motif de la demande)	22 mars 2017 (2 nd e demande)
Indication	<p>PRALUENT (alirocumab) est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. <p>L'effet de PRALUENT (alirocumab) sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.</p>
SMR (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> • Important en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse. • Insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les autres indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	PRALUENT (alirocumab), en association à un traitement hypolipémiant optimisé, peut être proposé aux patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.
ASMR (libellé)	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'efficacité de PRALUENT (alirocumab), en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c) et de réduction de la fréquence des aphérèses, chez des patients en LDL-aphérèse, - l'absence de démonstration d'un effet de l'alirocumab sur la morbi mortalité (étude en cours), - des incertitudes en termes de tolérance, notamment du fait de la durée courte des études (maximum 78 semaines), qui ne permettent pas d'apprécier l'effet même à moyen terme de ce médicament, l'ajout de PRALUENT à un traitement hypolipémiant optimisé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) à la prise en charge de patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.
Etudes demandées	La Commission rappelle qu'elle souhaite, disposer des résultats finaux des études actuellement en cours et notamment ceux de l'étude de morbi-mortalité (ODYSSEY OUTCOMES) dès que ceux-ci seront disponibles et de l'étude sur l'impact d'une réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude R727-CL-1609 demandée dans le cadre du PGR) en cours.
Autres recommandations	Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé, chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse, aux posologies de l'AMM.

Date de l'avis (motif de la demande)	17 juillet 2019 (extension d'indication)
Indication	Chez les patients adultes avec un antécédent de syndrome coronarien aigu récent afin de réduire le risque cardiovasculaire lié à un taux de LDL-c ne pouvant être contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé par une statine à dose maximale tolérée associée à l'ezetimibe
SMR (libellé)	La Commission considère que le service médical rendu par PRALUENT (alirocumab) est important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré

	<p>un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.</p> <p>Le service médical rendu est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », incluant notamment PRALUENT (alirocumab) en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie autre qu'un antécédent de SCA récent, ou - les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou - les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée.
<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>En l'absence de comparaison à l'ezetimibe, PRALUENT (alirocumab) doit être utilisé en 3ème intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (statine + ezetimibe) uniquement chez les patients adultes ayant un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.</p> <p>Il est à noter que peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES (5%) ; ainsi, la place de l'alirocumab ne peut être établie dans cette population.</p> <p>La Commission souligne également le faible recul disponible, limité à 2,8 ans. Dans les autres situations, faute de donnée clinique, PRALUENT n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p>
<p>ASMR (libellé)</p>	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES de la supériorité de PRALUENT® en association à une statine versus statine seule en termes de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné de morbi-mortalité) dans une population sélectionnée, - la faible quantité d'effet observée sur le critère de jugement principal (différence avérée de 1,6%) et sur les différents critères de jugement secondaires hiérarchisés, - l'absence de bénéfice démontré sur la mortalité coronaire (5ème critère secondaire hiérarchisé), et de l'absence de données robustes sur la mortalité cardiovasculaire (6ème critère secondaire hiérarchisé) et la mortalité totale (7ème critère secondaire hiérarchisé) du fait de l'interruption de la procédure hiérarchisée, - la courte durée de suivi des patients dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES (2,8 ans), <p>la Commission considère que l'ajout de PRALUENT (alirocumab) à un traitement hypolipémiant optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes ayant un antécédent de SCA récent (prévention secondaire), et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.</p> <p><u>Dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie » (cf. SMR insuffisant) :</u> Sans objet.</p>
<p>Etudes demandées</p>	<p>Sans objet</p>
<p>Autres recommandations</p>	<p>La Commission souhaite le maintien du statut de médicament d'exception pour PRALUENT (alirocumab).</p> <p>Elle alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées,

- les patients avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie autre qu'un antécédent de SCA récent,
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée.

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

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Lors de l'examen initial en 2016, l'évaluation de PRALUENT (alirocumab) avait reposé principalement sur les données disponibles chez :

- les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) : étude EFC12492-FH I, étude CL1112-ODYSSEY FH II, et étude EFC 12732-HIGH FH,
- les patients à très haut risque cardiovasculaire : étude COMBO I et étude COMBO II) et,
- les patients présentant une intolérance aux statines (étude ODYSSEY Alternative).

A l'appui de cette demande de réévaluation du service médical rendu de PRALUENT (alirocumab) dans la sous-population de patients ayant une intolérance ou une contre-indication aux statines et/ou à l'ézétimibe, le laboratoire a soumis les données suivantes :

- **Un rappel des résultats d'efficacité de l'étude ODYSSEY Outcomes¹⁶**, déjà soumis et évalués en 2019 : il s'agit d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'alirocumab en termes de morbi-mortalité et la tolérance, en association à un traitement hypolipémiant de fond, chez des patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, ayant un antécédent récent de SCA et un taux de LDL-c non contrôlés malgré un traitement stable par statine de forte intensité ou à la dose maximale tolérée, **avec ou sans autres traitements hypolipémiants (prévention secondaire)** ;
- **Une analyse post-hoc de l'étude ODYSSEY Outcomes** a été réalisée chez les patients n'ayant pas de statine à l'inclusion¹⁷ soit 460 patients ;
- **Un rappel des résultats de l'étude ODYSSEY Alternative¹⁸**, déjà soumise et évaluée en 2016 : il s'agit d'une étude de phase III réalisée chez des patients adultes avec une hypercholestérolémie primaire (familiale ou non familiale) et à risque cardiovasculaire modéré à très élevé, **intolérants aux statines** (l'intolérance était définie par l'apparition de symptômes musculosquelettiques avec au moins 2 statines (**prévention primaire**)) ;
- **une analyse post-hoc en 2020¹⁹ à partir des résultats de la publication de l'étude ODYSSEY Alternative** dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme d'alirocumab chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire avec un risque CV modéré, élevé ou très élevé et **des antécédents d'intolérance aux statines** ;
- **une présentation des résultats de l'étude de phase III ODYSSEY CHOICE I²⁰ évaluant l'efficacité, et la tolérance à long terme d'un schéma de dose initiale potentielle d'alirocumab 300 mg** toute les 4 semaines (avec ajustement de la dose en fonction de la réponse individuelle du patient), soit en complément d'un traitement par statine à la dose maximale tolérée (avec ou sans autres traitements hypolipémiants) soit sans statine ;
- Une actualisation des données de tolérance.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

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

¹⁷ Diaz, R. et al. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **28**, 33–43 (2021)

¹⁸ Moriarty, P. M. et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J. Clin. Lipidol.* **9**, 758–769 (2015).

¹⁹ Moriarty, P. M. et al. Efficacy and safety of alirocumab in statin-intolerant patients over 3 years: open-label treatment period of the ODYSSEY ALTERNATIVE trial. *J. Clin. Lipidol.* **14**, 88-97.e2 (2020).

²⁰ Roth, E. M. et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis* **254**, 254–262 (2016).

► Avis du 20 avril 2016

L'analyse de l'efficacité et la tolérance de PRALUENT (alirocumab) a reposé sur 7 études réalisées dans 3 populations différentes :

- hypercholestérolémies familiales hétérozygotes non contrôlées par statines à doses maximales tolérées avec ou sans autre traitement hypolipémiant,
- patients à très haut risque cardiovasculaire non contrôlés par statines à doses maximales tolérées et,
- patients présentant une intolérance aux statines, traités ou non par un autre traitement hypolipémiant.

Principales données d'efficacité

Hypercholestérolémies familiales hétérozygotes

Dans l'étude de phase III EFC 12492 (FH I), randomisée en double aveugle, réalisée chez 485 patients, après 24 semaines de traitement, une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S versus placebo Q2S : -48,8 % (1,6) dans le groupe alirocumab Q2S versus 9,1% (1,6), différence -57,9 % (2,7), $p < 0,0001$. Dans cette étude, l'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 72,2% des patients du groupe alirocumab Q2S et 2,4% du groupe placebo, OR 156 [48,9 ; 498,1], $p < 0,0001$.

Dans l'étude de phase III CL 1112 (ODYSSEY FH II), randomisée en double aveugle, réalisée chez 247 patients, après 24 semaines de traitement une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S versus placebo Q2S: -48,7 % (1,9) dans le groupe alirocumab 75 mg Q2S versus 2,8% (2,8), différence -51,4 % (3,4), $p < 0,0001$. Dans cette étude, l'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 81,2% des patients du groupe alirocumab Q2S et 11,3% du groupe placebo, OR 52,2 [20,9 ; 130], $p < 0,0001$.

Dans l'étude de phase III EFC 12732 (HIGH FH), randomisée en double aveugle, réalisée chez 106 patients, après 24 semaines de traitement une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S versus placebo Q2S : -45,7 % (3,5) dans le groupe alirocumab Q2S versus -6,6% (1,6), différence -39,1 % (6,0), $p < 0,0001$. L'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 41% des patients du groupe alirocumab Q2S et 5,7% du groupe placebo, OR 11,7 [2,5 ; 53,5], $p = 0,0016$.

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

Patients à haut risque cardiovasculaire

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

Dans l'étude de phase III COMBO II, randomisée en double aveugle, réalisée chez 720 patients, Après 24 semaines de traitement une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg versus ézétimibe : -47,7 % (1,6) dans le groupe alirocumab versus -18% (2,2) dans le groupe ézétimibe, différence -29,7 % (2,7), $p < 0,0001$. L'objectif cible de 0,7 g/l (critère de jugement secondaire) a été atteint par 77% des patients du groupe alirocumab et 45,6% du groupe ézétimibe, OR 5,4 [3,7 ; 7,9], $p < 0,0001$.

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

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

Méthode :

étude de phase III, comparative alirocumab 75 et 150 mg Q2S versus ézétimibe 10 mg/j randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 314 patients avec hypercholestérolémie primaire intolérants aux statines²¹ suivis pendant 24 semaines.

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

Critères d'inclusion :

Patients adultes avec une hypercholestérolémie primaire (familiale ou non familiale) et à risque cardiovasculaire modéré à très élevé, intolérants aux statines.

Traitement :

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

Le calcul du nombre de sujets nécessaires (n=84) repose sur les hypothèses suivantes : différence moyenne de la variation des taux de LDL-c de 20% (écart-type 25%), risque α de 0.05, puissance d'au moins 95 % pour démontrer la supériorité d'alirocumab versus ézétimibe. Néanmoins, pour répondre aux exigences réglementaires, notamment en termes de suivi de la tolérance, afin d'inclure au minimum 100 patients dans le groupe alirocumab, et en supposant un taux de 10% d'arrêt de traitement au cours de la première période de 3 mois, la taille totale de l'échantillon a finalement été augmentée à 250 (alirocumab : 100, ézétimibe : 100, contrôle 50).

Critère de jugement principal :

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

RESULTATS : en FAS

À l'inclusion les groupes de patients étaient globalement comparables. Le taux de LDL-c moyen était de 191 mg/dl. Les patients de plus de 75 ans représentaient 14% des patients inclus.

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

► Avis d'inscription du 22 mars 2017 (réévaluation de la demande d'inscription)

L'efficacité et la tolérance de l'alirocumab (PRALUENT) chez les patients **avec HFHe** a reposé sur cinq études cliniques randomisées versus placebo.

Chez les patients avec HFHe et traités par LDL-aphérèse, la démonstration de l'efficacité et de la tolérance a reposé sur les résultats de l'étude **ESCAPE**.

Principales données d'efficacité

Dans la population HFHe sous LDL-aphérèse : nouvelles données

Dans l'étude **ESCAPE**, randomisée en double aveugle versus placebo, réalisée chez 62 patients avec HFHe sous LDL-aphérèse, après 12 semaines de traitement, une réduction significative de la médiane du nombre de séances de LDL-aphérèses a été observée dans le groupe alirocumab 150 mg par rapport au groupe placebo avec une différence médiane de 0,750 [0,667 ; 0,833], $p < 0,0001$) ; les patients traités par alirocumab ont donc obtenu une réduction additionnelle de 75% du nombre de LDL-aphérèses versus les patients traités par placebo. Le nombre moyen des LDL-aphérèses par semaine a été de 0,128 (0,242) dans le groupe alirocumab et de 0,806 (0,191) dans le groupe placebo. Après 6 semaines de traitement, une réduction significative des taux de LDL-c (critère secondaire de jugement) a été observé dans le groupe alirocumab par rapport au placebo : -85 mg/dl (-53,7% [-58,2 ; -49,2]) dans le groupe alirocumab versus -7 mg/dl (1,6% [-4,7 ; 7,9], différence -55,3% [-63,1 ; -47,5], $p < 0,001$, bénéfice net de -78 mg/dl.

²¹ L'intolérance était définie par l'apparition de symptôme musculo-squelettique avec au moins 2 statines : une à dose initiale et une autre, quelle que soit la dose.

Le critère de jugement principal utilisé dans cette étude a un certain intérêt clinique (en termes de perception par le patient, i.e. séances de LDL-aphérèse évitées par rapport aux séances prévues) mais la décision d'effectuer ou non une séance selon les centres ainsi que les modalités/fréquence de réalisation utilisées dans ce protocole en limitent la transposabilité. De plus, la décision de réaliser une séance de LDL-aphérèse est faite à partir du pourcentage de baisse du LDL-c et non sur le niveau de LDL-c, ce qui n'est pas directement transposable à la pratique quotidienne.

► Avis d'inscription dans la prévention secondaire du 17 juillet 2019

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

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

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

Sept critères de jugement étaient ensuite testés selon une procédure hiérarchisée. Les doses d'alirocumab ont été ajustées (doses de 75 mg ou 150 mg d'alirocumab ou passage à un placebo) pour atteindre un taux cible de LDL-c compris entre 30 et 50 mg/dl durant la phase de traitement. L'âge moyen des patients inclus était de 59 ans (27% âgés ≥ 65 ans et 5% âgés ≥ 75 ans). Près de 92% des patients se sont qualifiés avec un taux de LDL-c ≥ 70 mg/dl, et 38% présentaient une dyslipidémie mixte. Le taux moyen de LDL-c à l'inclusion était de 92 mg/dl. L'ancienneté moyenne du SCA initial était de 3,6 mois. Le traitement hypolipémiant de fond était de l'atorvastatine majoritairement ou de la rosuvastatine à dose élevée pour 89% des patients et à dose faible ou modérée pour 8,5%. Environ 6% des patients ont reçu une association statine + autre traitement hypolipémiant, dont au maximum 3% ayant reçu une statine + ézétimibe.

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

Le taux de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur du critère combiné (critère de jugement principal) a été significativement réduit dans le groupe alirocumab par rapport au groupe placebo : 9,5% versus 11,1%, soit une différence avérée de 1,6% (HR=0,85 ; IC95,02% [0,78 ; 0,93] ; p=0,0003).

Ces résultats ont été principalement portés par une réduction du risque d'IDM non fatals. Cette étude a également montré une réduction significativement plus importante sous alirocumab que sous placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants :

1. Premier événement coronarien parmi les décès d'origine coronaire, les IDM non fatals, les hospitalisations pour angor instable et les revascularisations coronaires pour ischémie myocardique (1^{er} critère secondaire hiérarchisé) : 12,7% versus 14,3%, soit une différence avérée de 1,6% (HR=0,88 ; IC95,02% [0,81 ; 0,95] ; p=0,0013).

2. Premier événement coronarien majeur (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) (2^{ème} critère secondaire hiérarchisé) : 8,4% versus 9,5%, soit une différence avérée de 1,1% (HR=0,88 ; IC95,02% [0,80 ; 0,96] ; p=0,006).

3. Premier événement cardiovasculaire parmi les événements coronariens non fatals, les décès d'origine cardiovasculaire et les AVC ischémiques non fatals (3^{ème} critère secondaire hiérarchisé) : 13,7% versus 15,6%, soit une différence avérée de 1,9% (HR=0,87 ; IC95,02% [0,81 ; 0,94] ; p=0,0003).

4. Premier événement parmi les décès toutes causes, les IDM non-fatals et les AVC ischémiques non fatals (4^{ème} critère secondaire hiérarchisé) : 10,3% versus 11,9%, soit une différence avérée de 1,6% (HR=0,86 ; IC95,02% [0,79 ; 0,93] ; p=0,0003).

Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement sur le taux de décès coronariens (5^{ème} critère secondaire hiérarchisé) : 2,2% dans le groupe alirocumab versus 2,3% dans le groupe placebo (HR=0,92 ; IC95,02% [0,76 ; 1,11] ; NS).

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

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

8.1.2 Nouvelles données

8.1.2.1 Analyse en sous-groupes publiée en 2021²² de l'étude ODYSSEY OUTCOMES évaluée en 2019 par la CT

Des analyses de l'étude ODYSSEY OUTCOMES ont été menées en fonction de plusieurs caractéristiques des patients à l'inclusion, telles que le statut du traitement par statines lors de la randomisation.

Pour rappel, les patients étaient traités à l'inclusion soit par une statine d'intensité élevée (16 811 patients, 88,8 %), soit par une statine d'intensité faible/modérée (1653 patients, 8,7 %) ou n'étaient pas traités par statines en cas d'intolérance (460 patients, 2,4 %). Les cas d'intolérance aux statines étaient prévus au protocole de l'étude.

Les taux médians de LDL-cholestérol étaient initialement de 86, 89 et 139 mg/dL ($p < 0,001$) dans ces groupes de traitement, respectivement. Les patients utilisaient plus d'agents hypolipémiants dont ézétimibe (>60% vs 6%) que les patients des autres sous-groupes.

Concernant le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur, aucune interaction qualitative n'avait été détectée dans ces sous-groupes de patients. Le bénéfice de l'alirocumab était indépendant de l'exposition antérieure ou non à une statine.

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

Cette sous-population de patients n'étant pas traités par statines a fait l'objet d'une analyse post-hoc récemment publiée.

A titre exploratoire, les résultats ont suggéré des réductions relatives d'environ 60% de LDL dans chaque sous-groupe de traitement. Les réductions absolues moyennes étaient plus importantes dans le sous-groupe ne bénéficiant pas de statines (-52,9, -56,7 et -86,1 mg/dL, respectivement).

Par rapport au placebo, l'incidence des événements cardiovasculaires indésirables majeurs était de 10,8 % dans le sous-groupe de patients traités par une statine d'intensité élevée, 10,7 % dans le sous-groupe de patients traités par une statine d'intensité faible/modérée et 26,0 % dans le sous-groupe de patients qui n'étaient pas traités par des statines. Une réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs a été observée dans chaque sous-groupe de traitement avec ou sans statines.

8.1.2.2 Étude ODYSSEY CHOICE I²³

Méthode

Il s'agit d'une étude de phase III, de 48 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance à long terme d'un schéma de dose initiale potentielle d'alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines (avec ajustement de la dose en fonction de la réponse individuelle du patient), soit en complément d'un traitement par statine à la dose maximale tolérée (avec ou sans autres traitement hypolipémiant) soit sans statine.

²² R Diaz et al. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur J Prev Cardiol 2021 ; 28 : 33-43.

²³ Roth et al., A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. Atherosclerosis, 2016; 254: 254 - 262

Les patients inclus étaient adultes dont l'hypercholestérolémie était mal contrôlée :

- avec un risque modéré à très élevé de maladie cardiovasculaire et recevant un traitement par statine à la dose maximale tolérée ;
- avec un risque modéré à très élevé de maladie cardiovasculaire **et présentant des symptômes musculaires associés aux statines** (définis dans le protocole comme une intolérance liée aux statines) ;
- ou **avec un risque modéré de maladie cardiovasculaire et ne recevant pas de statines.**

Caractéristiques des patients

Au total, 803 patients ont été randomisés selon leur statut de traitement par des statines dont :

- 540 patients prenant une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre hypolipémiant (308 dans le groupe alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines, 76 dans le groupe alirocumab 75 mg toutes les 2 semaines et 156 dans le groupe placebo) et ;
- **252 patients non traités par statine** (144 dans le groupe alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines, 37 dans le groupe alirocumab 75 mg toutes les 2 semaines et 71 dans le groupe placebo).

Les patients ont reçu soit 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines, soit 75 mg d'alirocumab toutes les 2 semaines, soit un placebo en plus de leur traitement hypolipémiant existant (statine, traitement autre qu'une statine ou régime alimentaire uniquement).

Dans l'ensemble, 71,6 % des patients ont été classés comme présentant un haut ou très haut risque CV et n'atteignant pas leur objectif thérapeutique de LDL-C.

Dans la cohorte des patients traités par statine, le taux moyen de LDL-C à l'initiation était de 112,7 mg/dL.

Résultats

Dans la cohorte des patients non traités en parallèle par statine, le taux moyen de LDL-C à l'inclusion était de 142,1 mg/dL.

À la semaine 12, la variation moyenne en pourcentage du taux de LDL-C par rapport à l'inclusion avec 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines (analyse de population en intention de traiter) était de -58,4 % versus +0,3 % pour le placebo.

À la semaine 12 (avant ajustement posologique), 65,2 % des patients traités avec 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines ont atteint un taux de LDL-C < 70 mg/dL versus 2,8 % dans le groupe placebo.

À la semaine 24, la variation moyenne en pourcentage du taux de LDL-C par rapport à l'initiation avec 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines et/ou 150 mg toutes les 2 semaines (analyse de population en intention de traiter) était de -52,7 % versus -0,3 % pour le placebo, soit une différence moyenne de réduction du LDL-C de -52,4 % (IC à 97,5 % : -59,8 %, -45,0 % ; valeur p : < 0,0001).

Chez les patients traités au-delà de 12 semaines, la posologie a été ajustée à 150 mg toutes les 2 semaines chez 19 (14,7 %) des 129 patients dans le groupe recevant 300 mg d'alirocumab toutes les 4 semaines.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée à titre exploratoire (analyse descriptive) dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES, mesurée par le score d'utilité EQ-5D. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission

► Avis du 20 avril 2016

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

► Avis du 22 mars 2017

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures (douleurs oropharyngées, rhinorrhées, éternuements) et un prurit et le développement d'anticorps anti-alirocumab sans effet neutralisant

Selon le PGR, les risques importants identifiés et suivis sont : immunogénicité et réactions systémiques d'hypersensibilité.

► Avis d'inscription dans la prévention secondaire du 17 juillet 2019

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

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

Ainsi, il persiste des incertitudes en termes de tolérance notamment sur les conséquences à long terme de la poursuite d'un traitement par alirocumab en présence d'anticorps anti-alirocumab.

8.3.1.2 Nouvelles données issues des études cliniques

► Mise à jour de l'étude ODYSSEY Alternative²⁴ évaluée par la CT en 2016

Une mise à jour de la publication de l'étude ODYSSEY Alternative de Moriarty *et al.* parue en 2015³⁰ a été publiée en 2020³¹ afin de décrire le profil de tolérance à long terme d'alirocumab chez les patients présentant un risque cardiovasculaire modéré à très élevé et une intolérance aux statines en lien avec des symptômes musculaires.

Un total de 281 patients, dont 93,7% ont reçu de l'atorvastatine, 84,0% de l'ezetimibe et 92,9% de l'alirocumab pendant la phase en double aveugle, ont été inclus dans la phase de suivi à long terme pendant environ 3 ans ou jusqu'à la commercialisation de l'alirocumab dans les pays participants, selon la première éventualité.

²⁴ Moriarty, P. M. *et al.* Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J. Clin. Lipidol.* **9**, 758–769 (2015).

L'incidence des symptômes musculosquelettiques était de 46,0% chez les patients traités par l'atorvastatine dans la phase en double aveugle, comparativement à 39,0 % pour le même groupe de patients dans la phase en ouvert.

Au cours de la phase en ouvert, 38,4 % des patients ont signalé des symptômes. 3,2 % d'entre eux ont abandonné le traitement en raison d'un événement musculosquelettique, c'est-à-dire qu'environ 8 % des patients ayant présenté un événement musculosquelettique ont ensuite abandonné le traitement en raison d'un tel événement. Au cours de la phase en double aveugle, la proportion de patients qui ont arrêté leur traitement après un événement musculosquelettique était plus élevée (environ 48-49 % dans tous les groupes de traitement).

Au cours de la phase de suivi à long terme, 95,4 % des patients ont signalé des événements indésirables apparaissant avec le traitement (EIAT). Les infections des voies respiratoires supérieures étaient les EIAT les plus fréquemment rapportés (13,5 %). Au total, 8,2 % des patients ont interrompu prématurément le traitement en raison d'un EIAT.

Au total, des événements musculosquelettiques ont été signalés par 108 patients (38,4 % des patients) et ont conduit à l'arrêt du traitement par l'alirocumab chez 9 (3,2 %) patients (douleur dans un membre : 1,1 % ; myalgie : 2,1 %).

Un taux de créatine kinase supérieur à la limite normale supérieure (LNS) a été observé chez 2 patients, avec un taux $>3-10 \times \text{LSN}$ (n=1 [1,4 %]) et $>10 \times \text{LSN}$ (n=1 [1,4 %]) ; ce participant a signalé une myalgie et a arrêté l'étude à la semaine 28).

Au total, 5,9 % des patients (n=16) ont rapporté l'apparition d'anticorps anti-médicament au moins une fois au cours de la phase de suivi à long terme et pour 5 d'entre eux (1,8%) les anticorps anti-médicaments étaient persistants. Parmi ces 16 patients, il n'a pas été rapporté d'événement allergique et 3 patients ont présenté des EIAT qui ont entraîné l'arrêt du traitement.

Les résultats de tolérance de la phase de suivi à long terme étaient comparables à ceux de la phase en double aveugle, à l'exception d'un taux plus faible d'arrêts de traitement liés à des événements indésirables musculaires observés chez les patients traités par alirocumab pendant la phase de suivi à long terme (3,2 %) par rapport au taux observé au cours de la phase en double aveugle (15,9 %).

Au total, 95,4 % des patients ont signalé des EIAT au cours de la phase de suivi à long terme (durée de l'étude allant jusqu'à 3 ans) et 80,6 à 85,7 % des patients ont signalé des EIAT au cours de la phase en double aveugle de 24 semaines.

► Étude CHOICE I

Dans l'étude CHOICE I ayant inclus 803 patients, l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance à long terme d'un schéma posologique avec une dose initiale potentielle d'alirocumab 300 mg Q4W (avec ajustement de la dose en fonction de la réponse individuelle du patient), utilisé soit en complément d'un traitement par statine à la dose maximale tolérée (avec ou sans autres traitements hypolipémiants), soit sans statine.

La fréquence globale des EIAT était comprise entre 79,2% et 83,6 % dans le groupe alirocumab 300Q4W et entre 73,2% et 77,8% dans les groupes placebo, en fonction de la prise ou non d'un traitement concomitant par statines. La fréquence des événements indésirables graves apparaissant avec le traitement était généralement équivalente dans chaque cohorte. Trois décès sont survenus au cours de l'étude, dans la cohorte de patients ne recevant pas de statines.

Au total, il n'y a pas eu d'autres données spécifiques de tolérance associées à ce schéma posologique.

L'alirocumab 300 mg Q4W est une option thérapeutique supplémentaire avec ou sans statine concomitante chez les patients nécessitant de réduire les taux de LDL-C.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de PRALUENT (alirocumab) en vigueur (version 5.1 de 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Immunogénicité - Réactions systémiques d'hypersensibilité
Risques importants potentiels	- Troubles neurocognitifs
Informations manquantes	- Utilisation chez l'enfant et l'adolescent - Utilisation pendant la grossesse et pendant l'allaitement - Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère - Influence de l'alirocumab sur les hormones stéroïdiennes gonadiques et les gonadotrophines (chez les hommes et les femmes)

8.3.3 Données issues des PSUR

Depuis le dernier dossier d'extension d'indication de PRALUENT (alirocumab) soumis à la HAS en décembre 2018, 2 PBRERs ont été soumis à l'EMA :

- Un PBRER couvrant la période du 25 juillet 2018 au 24 juillet 2019 a été soumis le 1 octobre 2019
- Un PBRER couvrant la période du 25 juillet 2019 au 24 juillet 2020 a été soumis le 2 octobre 2020.

Aucun nouveau risque n'a été identifié sur la période du 25 juillet 2018 au 24 janvier 2021.

Le prochain PBRER pour PRALUENT (alirocumab) couvrira la période du 25 juillet 2020 au 24 juillet 2021 et sera soumis au plus tard le 2 octobre 2021 à l'EMA dans le cadre de la procédure PSUSA/00010423/20210.

8.3.4 Données issues du RCP

Depuis le dernier avis de la Commission de PRALUENT (alirocumab), le RCP a été mis à jour pour des informations de tolérance :

- implémentation des informations liées à l'EI angioœdème (rubrique 4.4 du RCP) ;
- Implémentation liée au nouveau dosage 300 mg ;
- Suppression du triangle noir inversé (c'est-à-dire le médicament n'est plus sur la liste de l'EMA des médicaments sous surveillance supplémentaire) ;
- Implémentation des données pédiatriques dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote

Rubrique « Effets indésirables » du RCP

« Dans dix essais contrôlés de phase III incluant des patients avec hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte, les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures et un prurit. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un arrêt du traitement chez les patients traités par PRALUENT étaient des réactions locales au site d'injection. Le seul effet indésirable identifié dans le cadre de l'étude ODYSSEY OUTCOMES (essai portant sur les résultats cardiovasculaires à long terme) a été une réaction au site d'injection. Le profil de sécurité dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES était conforme au profil global de sécurité décrit dans les essais contrôlés de phase 3. Aucune différence n'a été observée dans le profil de sécurité entre les deux doses (75 mg et 150 mg) utilisées durant le programme de phase 3. »

« Description de certains effets indésirables

Réactions locales au site d'injection

Des réactions locales au site d'injection, notamment érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité ont été rapportées chez 6,1 % des patients traités par l'alirocumab versus 4,1 % dans le groupe contrôle (recevant des injections de placebo). La plupart des réactions

au site d'injection étaient transitoires et de faible intensité. Les taux d'arrêt de traitement dû à des réactions locales au site d'injection étaient comparables entre les deux groupes (0,2 % dans le groupe alirocumab versus 0,3 % dans le groupe contrôle). Dans l'étude de morbi mortalité cardiovasculaire (ODYSSEY OUTCOMES), les réactions au site d'injection sont aussi survenues plus fréquemment chez les patients traités par alirocumab que chez les patients traités par placebo (3,8 % sous alirocumab versus 2,1 % sous placebo).

Réactions allergiques générales

Des réactions allergiques générales ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe alirocumab (8,1 % des patients) que dans le groupe contrôle (7,0 % des patients) principalement en raison d'une différence dans l'incidence du prurit. Les cas de prurit observés étaient généralement légers et transitoires. De plus, des réactions allergiques rares et parfois graves, telles que l'hypersensibilité, l'eczéma nummulaire, l'urticaire et la vascularite d'hypersensibilité ont été rapportées dans les études cliniques contrôlées. (Voir rubrique 4.4).

Dans l'étude de morbi mortalité cardiovasculaire (ODYSSEY OUTCOMES), les réactions allergiques générales étaient similaires chez les patients traités par alirocumab et chez les patients traités par placebo (7,9 % sous alirocumab, 7,8 % sous placebo). Aucune différence n'a été observée dans l'incidence du prurit.

Populations particulières

Personnes âgées

Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez les patients âgés de plus de 75 ans, les données sont limitées dans ce groupe d'âge. Dans les études contrôlées de phase 3 portant sur l'hypercholestérolémie primaire et la dyslipidémie mixte, 1 158 patients (34,7 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 65 ans, et 241 patients (7,2 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 75 ans. Dans l'étude contrôlée de morbi-mortalité cardiovasculaire, 2 505 patients (26,5 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 65 ans, et 493 patients (5,2 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucune différence significative quant à la sécurité ou l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation de l'âge.

Étude du schéma posologique avec une fréquence d'administration d'une fois toutes les 4 semaines

Le profil de tolérance chez les patients traités avec 300 mg toutes les 4 semaines (mensuellement) était similaire au profil de tolérance décrit dans le programme d'études cliniques utilisant un schéma posologique avec une fréquence d'administration d'une fois toutes les 2 semaines, excepté pour un taux plus élevé de réactions locales au site d'injection. Les réactions locales au site d'injection ont été rapportées chez 16,6% des patients du groupe recevant alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines et 7,9% dans le groupe contrôle. Les patients du groupe recevant alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines recevaient alternativement des injections de placebo pour ne pas lever l'insu en regard de la fréquence des injections. En dehors des réactions locales au site d'injection (ISRs) survenant après injection de placebo, la fréquence des ISRs était de 11.8%. Le taux de sortie d'étude suite aux réactions au site d'injection a été de 0,7% dans le groupe 300 mg toutes les 4 semaines versus 0% dans le groupe contrôle.

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

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

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

mg/dl, traités par alirocumab ont présenté deux valeurs consécutives de LDL-C < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l).

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

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

Dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES, 5,5 % des patients traités par alirocumab 75 mg et/ou 150 mg toutes les 2 semaines (Q2S) ont eu des anticorps anti-médicament (ADA) détectés après le début du traitement versus 1,6 % des patients traités par placebo, la plupart étaient transitoires. Des réponses ADA persistantes ont été observées chez 0,7 % des patients traités par alirocumab et chez 0,4 % des patients traités par placebo. Des anticorps neutralisants (AcN) ont été observés chez 0,5 % des patients traités par alirocumab et chez < 0,1 % des patients traités par placebo.

Les réponses ADA, y compris les anticorps neutralisants, avaient un titre faible et n'ont pas semblé avoir un impact cliniquement significatif sur l'efficacité ou la sécurité de l'alirocumab, à l'exception d'un taux plus élevé de réactions au site d'injection chez les patients ayant présenté des ADA sous traitement, comparativement aux patients n'ayant pas présenté d'ADA (7,5 % versus 3,6 %). Les conséquences à long terme de la poursuite du traitement par alirocumab en présence d'ADA sont inconnues. Dans un groupe de dix essais contrôlés versus placebo et versus substance active dans lesquels les patients étaient traités par alirocumab 75 mg et/ou 150 mg Q2S, ainsi que dans une étude clinique distincte dans laquelle les patients étaient traités par alirocumab 75 mg Q2S ou 300 mg toutes les 4 semaines (incluant certains patients dont la dose a été ajustée à 150 mg Q2S), l'incidence de détection d'ADA et d'AcN était similaires aux résultats de l'essai ODYSSEY OUTCOMES décrit ci-dessus.

08.4 Résumé & discussion

Au cours des précédentes évaluations, la Commission de la Transparence a considéré que le Service Médical Rendu de PRALUENT (alirocumab) était important :

- en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse (avis de la Commission de la Transparence du 22 mars 2017) ;
- en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée (avis de la Commission de la Transparence du 17 juillet 2019).

Dans son avis du 22 mars 2017, la Commission de la Transparence avait considéré que le SMR était insuffisant dans les autres indications de l'AMM.

Dans son avis du 17 juillet 2019, la Commission de la Transparence avait indiqué que le service médical rendu est insuffisant dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », incluant notamment PRALUENT (alirocumab) en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Compte tenu de l'impasse thérapeutique dans laquelle se trouvent les patients intolérants ou avec contre-indication aux statines et/ou ezetimibe, la Commission de la Transparence a souhaité réévaluer l'alirocumab dans cette sous-population.

L'efficacité et la tolérance de PRALUENT (alirocumab) chez les patients ayant une contre-indication et/ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe dans les hypercholestérolémies primaires familiales et non familiales ainsi qu'en prévention secondaire reposent sur 3 études cliniques :

l'étude de phase III ODYSSEY Outcomes et une étude de phase II ODYSSEY Alternative déjà analysées par la CT et ayant fait l'objet d'une analyse post-hoc, ainsi que l'étude ODYSSEY CHOICE I.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude de phase III ODYSSEY Outcomes : l'analyse des données cliniques sur le critère de jugement principal (critère composite incluant : décès d'origine coronaire (y compris les causes indéterminées), IDM non fatal, AVC ischémique fatal ou non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation) en fonction ou non de l'exposition antérieure à une statine, a montré que le bénéfice de l'alirocumab est indépendant de cette exposition.

Les seules données disponibles pour cette réévaluation proviennent d'une analyse post-hoc de cette étude, considérée comme exploratoire ; celle-ci suggère une réduction relative du taux de LDL-c d'environ 60% avec l'alirocumab par rapport au niveau de base dans chacun des trois sous-groupes de traitement.

Dans l'étude CHOICE I, chez les patients ne recevant pas de statine, une différence moyenne relative de -52,4% sur la réduction moyenne du LDL-C à S24 entre l'alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines et le placebo ($p < 0,0001$) a été démontré.

► Tolérance

Les données issues de la phase de suivi à long terme de l'étude ODYSSEY Alternative chez les patients présentant un risque cardiovasculaire modéré à très élevé et une intolérance aux statines ont montré l'absence de nouvel effet indésirable inattendu. Les résultats de tolérance de la phase de suivi à long terme étaient comparables à ceux de la phase en double aveugle, à l'exception d'un taux beaucoup plus faible d'abandons liés à des événements indésirables musculaires observés chez les patients traités par alirocumab (3,2 %) par rapport au taux observé au cours de la phase initiale de suivi (15,9 %).

Ces résultats indiquent qu'un traitement répété à long terme par l'alirocumab a été bien toléré pendant plus de 3 ans et il n'a pas été rapporté d'événements indésirables nouveaux chez les patients intolérants aux statines et présentant un taux de LDL-C initial très élevé.

Au cours de l'étude CHOICE I, la fréquence globale des événements indésirables survenant avec le traitement était comprise entre 79,2% et 83,6 % dans le groupe alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines et entre 73,2% et 77,8 % dans les groupes placebo, en fonction du traitement par des statines concomitantes ou non. Au total, il n'y a pas eu d'autres données spécifiques de tolérance associées à ce schéma posologique.

Aucune mesure additionnelle de réduction de risque pour ce produit n'a été rapportée. Depuis le dernier dossier de demande d'extension d'indication de PRALUENT (alirocumab) soumis à la HAS en décembre 2018, aucun nouveau signal inattendu de tolérance n'a été rapporté sur la période du 25 juillet 2018 au 24 janvier 2021.

► Discussion

Dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES, l'intérêt de l'ajout de l'alirocumab à un traitement par statine à doses maximales tolérées (sauf en cas de contre-indications) a été démontré versus placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires (critères combinés de morbi-mortalité) chez des patients à très haut risque cardiovasculaire ayant présenté un SCA récent et ayant des taux de lipides non contrôlés.

Il est toutefois à noter que, concernant les patients intolérants ou avec contre-indication aux statines et/ou à l'ezetimibe en prévention primaire et prévention secondaire les données disponibles sont limitées par les points suivants :

- Il n'existe aucune démonstration d'un bon niveau preuve sur l'efficacité de PRALUENT (alirocumab) en termes de morbi-mortalité dans cette sous-population ;
- Les données disponibles sont issues d'analyses post-hoc ou d'analyses en sous-groupe pour lesquelles l'inflation du risque alpha n'a pas été contrôlée ; les résultats restent ainsi exploratoires ;
- La définition d'intolérance aux statines est difficilement transposable ;

- Il existe aucune donnée disponible sur les patients intolérants à l'ézétimibe.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, ainsi que les limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré dans cette sous-population.

En conséquence, PRALUENT (alirocumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire en termes de morbi-mortalité au besoin médical chez les patients ayant une intolérance avérée ou une contre-indication aux statines et/ou l'ézétimibe en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et à l'ézétimibe chez :

- les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L).
- les patients adultes ayant une HFHe à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérese.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'hypercholestérolémie varie en fonction du risque cardiovasculaire global du patient, de la concentration en LDL-c et de l'objectif visé. Elle a pour objectif de réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires.

Hypercholestérolémie primaire familiale hétérozygote

Les statines de forte intensité jusqu'à la plus forte dose tolérée pour atteindre les objectifs fixés pour chaque niveau de risque cardiovasculaire sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs, être associées à l'ézétimibe.

Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale à très haut risque cardiovasculaire (c'est-à-dire présentant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou un autre facteur de risque majeur), en cas de non-atteinte du LDL-c cible malgré une statine à dose maximale tolérée et l'ézétimibe, un traitement par un inhibiteur de PCSK9 est recommandé.

En cas d'intolérance aux statines, l'ézétimibe doit être envisagé, un inhibiteur de PCSK9 ajouté à l'ézétimibe peut également être envisagé.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire)

L'objectif thérapeutique chez ces patients selon les nouvelles recommandations de l'ESC/EAS 2019, est d'atteindre et de maintenir un taux de LDL-c $<$ 55 mg/dl ou d'obtenir une réduction d'au moins 50% de la valeur initiale.

Les statines de forte intensité jusqu'à la plus forte dose tolérée pour atteindre les objectifs fixés pour chaque niveau de risque cardiovasculaire sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou en dernier lieu l'association à la cholestyramine peut être envisagée. Chez les patients à très haut risque, n'atteignant pas leur objectif avec une dose maximale tolérée d'une statine et d'ézétimibe, une association avec un inhibiteur de PCSK9 est recommandée.

En cas d'intolérance aux statines, l'ézétimibe doit être envisagé, un inhibiteur de PCSK9 ajouté à l'ézétimibe peut également être envisagé.

En cas de contre-indication ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe

Chez les patients qui ne peuvent tolérer aucune statine ou chez qui les statines sont contre-indiquées, les recommandations européennes de l'ESC/EAS 2019 mentionnent qu'un traitement par ézétimibe doit être considéré **Erreur ! Signet non défini.**

Si l'ajout de l'ézétimibe à une statine à une dose maximale tolérée, ne permet pas d'atteindre l'objectif de LDL-C, l'addition d'un anti-PCSK9 est recommandée uniquement chez les patients à très haut risque cardio-vasculaire, principalement les patients en prévention secondaire, ainsi que les patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque c'est à dire avec une maladie cardiovasculaire (en prévention secondaire) ou au moins un autre facteur de risque majeur (en prévention primaire).

Les recommandations de l'ESC/EAS 2019 ont proposé un algorithme de prise en charge des troubles musculaires afin de permettre à ces patients d'atteindre leur objectif de LDLc.

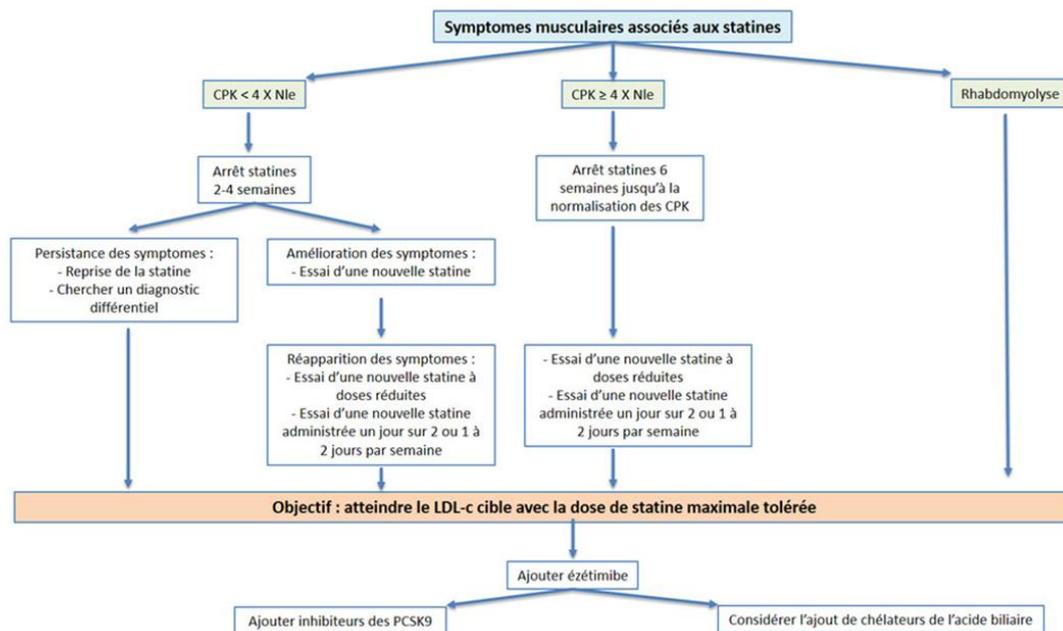


Figure 1. Algorithme de prise en charge des SMAS

Place de PRALUENT (alirocumab) dans la stratégie thérapeutique :

Pour rappel, PRALUENT (alirocumab) est un traitement de 3ème intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée + ézétimibe).

En cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, PRALUENT (alirocumab) doit être utilisé chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ;
- les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c $\geq 0,7$ g/L), en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

Pour rappel, d'après l'avis de la Commission datant de 2019⁴, peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES (5 %) ; ainsi, la place de l'alirocumab ne peut être établie dans cette population ;

Le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est donc défini de la façon suivante :

- statine à dose maximale tolérée, seule en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ;
- ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.

Pour rappel, les statines peuvent être contre-indiquées dans certaines situations (cf. RCP).

En dehors de contre-indications génériques (hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés) et de contre-indications par nature temporaires liées à l'administration concomitante avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4, les mentions principales concernent les patients avec :

- Affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale : contre-indication éventuellement temporaire ;
- Myopathie, sans critères précis de définition dans le RCP;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) pour la rosuvastatine.

Par ailleurs, les principaux effets indésirables rapportés avec les statines sont musculaires (SMAS, myalgies, myopathies, rhabdomyolyses), hépatiques (augmentation des transaminases) et métaboliques (augmentation du risque de diabète de type 2).

Aussi, l'ézétimibe en association avec une statine est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques (cf. RCP).

Aussi, la Commission de Transparence considère que lorsqu'une prescription de PRALUENT (alirocumab) est envisagée en prévention secondaire, la durée de l'antécédent du SCA qui établit la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse n'est pas un critère à retenir du fait du temps nécessaire à déclarer une myopathie due aux statines et au regard du recul d'utilisation de ces médicaments et du besoin important dans cette indication.

Afin d'identifier les contre-indications permanentes et/ou les intolérances avérées aux statines, la Commission précise que toutes myopathies doivent avoir été confirmées par un médecin spécialiste.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► Les maladies cérébro et cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies et les dyslipidémies mixtes peuvent engager le pronostic vital par suite de complications, et impacter la qualité de vie par suites de séquelles handicapantes.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe chez:

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérese ;
- les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L), en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (se référer au paragraphe 05 Comparateurs cliniquement pertinents).

► Pour rappel, PRALUENT (alirocumab) doit être utilisé en 3^{ème} intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée + ézétimibe).

En cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, PRALUENT (alirocumab) doit être utilisé chez:

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ;
- les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L), en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

Le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est donc défini de la façon suivante :

- statine à dose maximale tolérée, seule en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ;
- ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par des taux de LDL-c non contrôlés en prévention secondaire, ou par les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, et de leurs conséquences à long terme sur le risque élevé de maladies cardiovasculaires et/ou de décès ;
- la faible prévalence de patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou ézétimibe ;
- du besoin médical :
 - o non couvert identifié chez les patients non contrôlés ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et à l'ézétimibe ;
 - o partiellement couvert identifié chez les patients non contrôlés ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines ou à l'ézétimibe ;
- l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié en raison de l'impact démontré uniquement sur des critères biologiques (taux de LDL-c) et de façon exploratoire dans cette sous-population sur la morbi-mortalité, mais de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie ;
- l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,

PRALUENT (alirocumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PRALUENT (alirocumab) est important en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe chez:

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ;
- les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L),

en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul²⁵ en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, aux posologies de l'AMM, en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe chez:

²⁵ Le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est donc défini de la façon suivante :

- statine à dose maximale tolérée, seule en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ;
- ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ;
- les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L),

en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- Des données initiales ayant montré un effet de l'alirocumab sur la morbi-mortalité cardiovasculaire versus placebo, via un critère de jugement composite, chez les patients en prévention secondaire avec antécédent de SCA récent (étude ODYSSEY OUTCOMES),
- Mais au regard de l'absence de données robustes permettant de démontrer un bénéfice sur la morbi-mortalité chez les patients avec contre-indication ou intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe,

la Commission considère que PRALUENT (alirocumab) en association un traitement hypolipémiant optimisé ou en cas d'intolérance avérée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge, en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse,
- les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L),

en association à un traitement hypolipémiant optimisé²⁵ ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

010.3 Population cible

La population cible de PRALUENT (alirocumab) dans le cadre de cette réévaluation se limite aux patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe :

- chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse,
- chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c \geq 0,7 g/L),

en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

Il n'existe pas de données disponibles sur le nombre de patients dans cette sous-population, à défaut, il est possible d'en approcher l'estimation de la façon suivante :

D'après l'avis de la Commission de la Transparence de PRALUENT (alirocumab) du 17 juillet 2019, la population cible incidente de patients avec antécédent de SCA récent et ayant un taux de LDL-c $>$ 0,7 g/L en prévention secondaire malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée était estimée à 52 530 patients.

De plus, dans l'avis de la Commission de la Transparence de PRALUENT (alirocumab) du 22 mars 2017, la population cible de patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygotes traités par

LDL-aphérèses en association avec une statine et non contrôlés par leur traitement a été estimée à environ 200 patients.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de patients pour lesquels les statines sont contre-indiquées ou intolérées peut être approché par l'estimation faite dans l'avis de la Commission de la Transparence d'EZETROL(ézétimibe) du 27 mai 2009¹⁹. Selon cet avis, le pourcentage de patients pour lesquels les statines sont inappropriées ou mal tolérée est de 1,1% des cas.

On retrouve également dans les publications un pourcentage de patients avec intolérance complète aux statines allant jusqu'à 5%²⁰, soit entre 578 et 2 627 patients avec antécédent de SCA récent et entre 2 et 10 patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygotes traités par LDL-aphérèses en association avec une statine et non contrôlés par leur traitement.

Chez les patients ayant une contre-indication ou une intolérance aux statines, l'ézétimibe doit être considéré selon les recommandations européennes. Cependant un certain nombre de patients ont également une intolérance ou une contre-indication à l'ézétimibe ou reste incontrôlé. Il n'existe pas de données épidémiologiques fiables concernant ces patients, ce qui ne permet pas de statuer sur leur nombre.

Ainsi, malgré les limites de cette approche, la population cible de PRALUENT (alirocumab) dans cette indication est comprise entre 580 et 2 637 patients.

Au total, la population cible de PRALUENT (alirocumab) dans cette indication est comprise entre 580 et 2 637 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

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

- les patients qui ne sont pas à très haut risque cardiovasculaire,
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé lorsqu'il est possible.

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

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative : 04/08/2021 Date d'examen : 24/11/2021 Date d'adoption : 08/12/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>PRALUENT 75 mg, solution injectable</u> B/1 stylo pré-rempli (CIP : 34009 300 343 6 1) B/2 stylos pré-remplis (CIP : 34009 300 343 7 8) B/6 stylos pré-remplis (CIP : 34009 550 123 6 8) <u>PRALUENT 150 mg, solution injectable</u> B/1 stylo pré-rempli (CIP : 34009 300 343 8 5) B/2 stylos pré-remplis (CIP : 34009 300 343 9 2) B/6 stylos pré-remplis (CIP : 34009 550 123 7 5) <u>PRALUENT 300 mg, solution injectable</u> B/1 stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 156 1 6)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 23 septembre 2015 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint. Médicament d'exception Prescription soumise à accord préalable
Code ATC	C10AX13

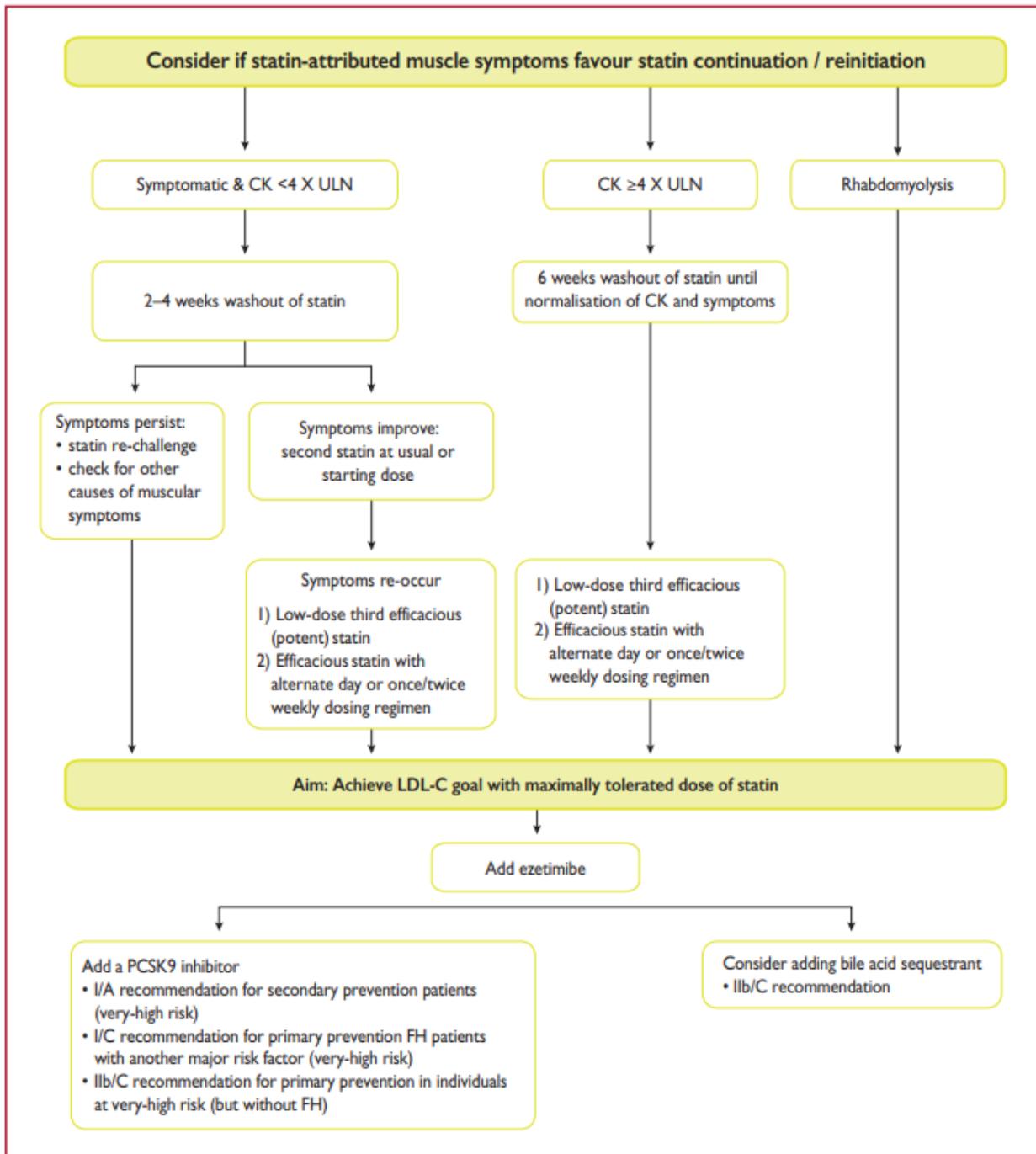


Figure 2 : Algorithme de traitement des symptômes musculaires des patients traités par statines (Recommandations ESC 2019)