



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 FEVRIER 2020

volanesorsen

WAYLIVRA 285 mg, solution injectable en seringue préremplie

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial (SHCF) génétiquement confirmé, chez qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante, et avec un antécédent de pancréatite.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique mais de faible ampleur dans la prise en charge actuelle du SHCF.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement du syndrome d'hyperchylomicronémie familial repose actuellement sur un régime pauvre en graisses avec 15 à 20 g de graisse par jour, à vie. L'objectif de ce régime est de maintenir le taux de triglycérides < 1000 mg/dL notamment pour limiter le risque de survenue des pancréatites aiguës.

Les fibrates et omega-3 utilisés dans d'autres dyslipidémies ont une efficacité marginale chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial.

Place du médicament

WAYLIVRA est un traitement de première intention chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, et avec un antécédent de pancréatite aiguë.

Chez les patients sans antécédent de pancréatite aiguë, WAYLIVRA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Recommandations particulières

La décision d'instauration de traitement par WAYLIVRA devra être prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence des maladies rares du pancréas (PaRaDis) ou à défaut au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire émanant de la NSFA (Nouvelle Société Française d'Athérosclérose) et ce compte tenu de la population spécifique susceptible de bénéficier de ce traitement au regard des données d'efficacité et du profil de tolérance, notamment concernant le risque de thrombopénie (le traitement s'accompagne d'une surveillance régulière de la numération plaquettaire).

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	WAYLIVRA est indiqué en complément d'un régime diététique chez les patients adultes atteints du Syndrome d'Hyperchylomicronémie Familial (SHCF) génétiquement confirmé et à risque élevé de pancréatite, chez qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante.
SMR	<ul style="list-style-type: none"> - Important chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, <u>avec un antécédent de pancréatite aiguë</u> pour qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante. - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, <u>sans antécédent de pancréatite aiguë</u> pour qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante.
ASMR	<p><u>Patients ayant un SHCF avec confirmation génétique et un antécédent de pancréatite</u> Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la réalisation d'une étude de phase III, multicentrique, de supériorité, en double aveugle, randomisée versus placebo ; - de la démonstration de l'efficacité du volanesorsen sur la base de la réduction de 94,1 % du taux de triglycérides à jeun à 3 mois (critère intermédiaire biologique), par rapport au placebo, avec une démonstration de l'efficacité qui persiste à 6 et 12 mois bien que la quantité d'effet soit moins importante au fil du temps ; - des résultats seulement exploratoires chez un petit nombre de patients avec antécédent de pancréatite aiguë, sur la survenue d'épisodes de pancréatite aiguë, critère plus pertinent ; - du besoin médical non couvert dans cette maladie rare, et prenant en compte que dans l'histoire naturelle de la maladie, les patients ayant déjà eu des pancréatites sont plus à risque d'avoir à nouveau une pancréatite aiguë ; <p>la Commission considère que WAYLIVRA (volanesorsen) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge actuelle du SHCF.</p> <p><u>Patients ayant un SHCF mais sans antécédent de pancréatite</u> Sans objet</p>
ISP	WAYLIVRA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Sur la base :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données obtenues dans l'étude clinique, à savoir une efficacité sur l'hypertriglycéridémie, des résultats exploratoires sur la survenue d'épisodes de pancréatite aiguë chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë, - de l'histoire naturelle de la maladie, en prenant en compte que les patients ayant déjà eu des pancréatites sont plus à risque d'avoir à nouveau une pancréatite aiguë, - du lien de corrélation suggéré entre la baisse de la triglycéridémie et la diminution de fréquence des pancréatites, - des données de tolérance, <p>la Commission considère que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - WAYLIVRA (volanesorsen) est un traitement de première intention chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, et avec un antécédent de pancréatite aiguë ; - sans antécédent de pancréatite aiguë, WAYLIVRA n'a pas de place dans la prise en charge du syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé.
Population cible	La population cible de WAYLIVRA (volanesorsen) est estimée au maximum à 50 patients.

Autres
recommandations
de la Commission

► **Autres demandes**

La décision d'instauration de traitement par WAYLIVRA (volanesorsen) devra être prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence des maladies rares du pancréas (PaRaDis), ou à défaut au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire émanant de la NSFA (Nouvelle Société Française d'Athérosclérose) et ce compte tenu de la population spécifique susceptible de bénéficier de ce traitement au regard des données d'efficacité et du profil de tolérance, notamment concernant le risque de thrombopénie.

► **Demandes de données**

La Commission souhaite qu'un recueil de données observationnelles soit établi de manière prospective, pour l'ensemble des patients traités par WAYLIVRA (volanesorsen), en particulier concernant les données suivantes : les caractéristiques initiales de la maladie (critères biologique et clinique), le suivi des douleurs abdominales et des pancréatites (fréquence et intensité) et de tout autre critère clinique pertinent, et la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt ou de poursuite de traitement en plus des critères liés à la tolérance et aux thrombocytopénies).

Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration avec le centre de référence de maladie rare (PaRaDis) et la NSFA.

La Commission souhaite réévaluer la spécialité WAYLIVRA (volanesorsen) dans un délai de 3 ans avec l'ensemble des données disponibles à cette échéance.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de WAYLIVRA (volanesorsen), solution injectable par voie sous-cutanée, sur les liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités. Cette spécialité est indiquée chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familiale, une maladie héréditaire rare caractérisée par une hypertriglycéridémie majeure.

Le volanesorsen est le premier oligonucléotide antisens dont le mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la production de l'apolipoprotéine C-III (apoC-III) ce qui permettrait une dégradation des triglycérides par la voie indépendante des LPL (lipoprotéine-lipases). A ce jour, le métabolisme des triglycérides par cette voie indépendante des LPL n'est pas complètement connu.

WAYLIVRA a obtenu une AMM conditionnelle dans cette indication le 3 mai 2019. En effet, lors de l'octroi de l'AMM, une étude de tolérance post-autorisation (étude PASS) a été demandée par l'EMA : celle-ci consiste en la création d'un registre regroupant les données de tolérance de WAYLIVRA, notamment sur les thrombocytopénies et les saignements étant donné les cas de thrombocytopénies observés durant l'étude de phase III. L'objectif est également de vérifier la conformité quant aux exigences de surveillance plaquettaire et d'ajustement posologique. Les résultats sont attendus pour 2026.

Une ATU nominative a été mise en place à partir d'avril 2019, suivie d'une ATU de cohorte du 30/04/2019 au 04/09/2019 avec un patient inclus. En date du 8 janvier 2020, 6 patients sont traités en post-ATU.

A noter que GLYBERA (alipogène tiparvovec), une thérapie génique à adénovirus, indiqué dans la même maladie¹ avait obtenu une AMM conditionnelle le 25 octobre 2012 avec nécessité d'établir un registre. La Commission de la Transparence avait évalué cette spécialité le 4 novembre 2015 et avait attribué un service médical rendu (SMR) insuffisant pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale. Le laboratoire n'a pas demandé le renouvellement de l'AMM qui par conséquent n'est plus valide depuis le 28/10/2017.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« WAYLIVRA est indiqué en complément d'un régime diététique chez les patients adultes atteints du Syndrome d'Hyperchylomicronémie Familial (SHCF) génétiquement confirmé et à risque élevé de pancréatite, chez qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante ».

03 POSOLOGIE

[...] « La dose initiale recommandée est de 285 mg dans 1,5 ml injectée par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 3 mois. Après 3 mois, la fréquence de la dose doit être réduite à 285 mg toutes les 2 semaines.

Cependant, le traitement doit être interrompu chez les patients présentant une réduction du taux de triglycérides sériques < 25 % ou chez qui il n'a pas été possible d'atteindre un taux de triglycérides sériques inférieur à 22,6 mmol/l après 3 mois sous volanesorsen à raison de 285 mg par semaine. Après 6 mois de traitement par volanesorsen, une augmentation de la fréquence de la dose à 285 mg par semaine doit être envisagée si la réponse a été jugée insuffisante en termes de réduction des triglycérides sériques, d'après l'évaluation du spécialiste expérimenté chargé de la supervision et à condition que le taux de plaquettes se situe dans les valeurs normales. La dose doit être à

¹ Cf. RCP de GLYBERA pour l'indication complète.

nouveau réduite à 285 mg toutes les 2 semaines si la posologie de 285 mg une fois par semaine n'apporte pas de réduction des triglycérides supplémentaire significative après 9 mois.

Il convient de rappeler aux patients d'administrer l'injection le même jour chaque semaine, conformément à la fréquence d'administration déterminée par le médecin.

Si une dose est oubliée et que le patient s'en rend compte dans les 48 heures, la dose oubliée doit être administrée dès que possible. Si l'omission de la dose n'est pas constatée dans les 48 heures, la dose oubliée doit être ignorée et l'injection prévue suivante doit être administrée.

Surveillance du taux de plaquettes et ajustements de la dose

La numération plaquettaire doit être déterminée avant l'instauration du traitement. Si la numération plaquettaire est inférieure à $140 \times 10^9/l$, une autre mesure doit être prise environ une semaine plus tard pour la réévaluer. Si la numération plaquettaire reste inférieure à $140 \times 10^9/l$ lors de la deuxième mesure, le traitement par Waylivra ne doit pas être initié (voir rubrique 4.3).

Après l'instauration du traitement, le taux de plaquettes du patient doit être surveillé au moins toutes les deux semaines, en fonction du taux de plaquettes.

Le traitement et la surveillance doivent être adaptés en fonction des résultats des analyses de contrôle conformément au Tableau 1.

Pour toute interruption ou tout arrêt du traitement d'un patient en raison d'une thrombocytopénie sévère, les bénéfices et les risques liés à la reprise du traitement lorsque la numération plaquettaire est $\geq 100 \times 10^9/l$ doivent être étudiés avec soin. Pour les patients ayant arrêté le traitement, un hématologue doit être consulté avant de reprendre le traitement.

Tableau 1. Surveillance et recommandations de traitement pour WAYLIVRA

Numération plaquettaire ($\times 10^9/l$)	Dose (seringue préremplie de 285 mg)	Fréquence de la surveillance
Normal (≥ 140)	Dose initiale : toutes les semaines Après 3 mois : toutes les 2 semaines	Toutes les 2 semaines
100 à 139	Toutes les 2 semaines	Toutes les semaines
75 à 99	Arrêter le traitement 4 semaines au minimum, reprendre le traitement lorsque la numération plaquettaire est $> 100 \times 10^9/l$	Toutes les semaines
50 à 74 ^a	Arrêter le traitement 4 semaines au minimum, reprendre le traitement lorsque la numération plaquettaire est $> 100 \times 10^9/l$	Tous les 2 à 3 jours
Inférieure à 50 ^{a,b}	Arrêter le traitement ; un traitement par corticoïdes est recommandé	Tous les jours

a. Cf rubrique du RCP 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ; b. Il est nécessaire de consulter un hématologue pour réévaluer le bénéfice/risque en vue de la reprise éventuelle du traitement par volanesorsen.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire chez les personnes âgées. Les données cliniques pour les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. La sécurité et l'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'a pas été établie et ces patients doivent être étroitement surveillés.

Insuffisance hépatique

Ce médicament n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Ce médicament n'étant pas métabolisé par le système enzymatique du cytochrome P450 dans le foie, il est donc peu probable qu'un ajustement posologique soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Le syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (SHCF), également connu sous le nom de déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) ou hyperlipoprotéïnémie de type 1 est une maladie héréditaire rare, de transmission autosomique récessive. D'après les données des cahiers Orphanet³, la prévalence du SHCF est de 1/ 100 000.

A l'origine de la maladie est retrouvée le plus souvent une mutation sur le gène de la lipoprotéine lipase (LPL), mais il peut également s'agir d'une mutation sur un gène codant pour l'un des cofacteurs indispensables au fonctionnement de celle-ci. La LPL étant la principale enzyme dégradant les triglycérides contenus dans les chylomicrons, destinés à les transporter, le déficit de cette enzyme entraîne systématiquement une hypertriglycéridémie majeure (10 à 100 fois la normale). Les taux de triglycérides sériques sont élevés dès la naissance et l'accumulation des chylomicrons se traduit par des douleurs abdominales intenses.

La pancréatite aiguë est la principale complication de cette maladie qui touche près de 30 % des patients. Les pancréatites aiguës chez les patients avec hypertriglycéridémies sévères, supérieures à 1000 mg/dL sont susceptibles de menacer le pronostic vital à court terme en particulier. La pancréatite serait d'autant plus grave que le taux de triglycérides est élevé^{4,5,6,7}. Sur la base de 2 études de cohorte d'environ 5000 et 30 000 patients avec hypertriglycéridémie sévère, il a été suggéré que le risque de pancréatite aiguë augmente d'environ 3 à 4 % à chaque augmentation de 100 mg/dL de triglycérides au-delà de 1000 mg/dL^{8,9}. Enfin, d'après avis d'expert, les patients ayant un SHCF avec des antécédents de pancréatites aiguës, ont une plus grande susceptibilité d'avoir à nouveau une pancréatite aiguë.

Le tableau clinique peut également comprendre des xanthomes cutanés éruptifs, une lipémie rétinienne, une hépatosplénomégalie.

Le diagnostic différentiel du SHCF par rapport aux autres hypertriglycéridémies peut être orienté à partir des éléments suivants¹⁰ :

- les fibrates et omega-3 utilisés dans d'autres dyslipidémies ont une efficacité marginale chez les patients ayant une hyperchylomicronémie familiale¹¹,
- une recherche génétique sur le gène de la LPL ou l'un de ces cofacteurs.

Le traitement de l'hyperchylomicronémie familiale repose actuellement sur :

- un régime pauvre en graisses avec 15 à 20 g de graisse par jour, soit 10 à 15 % de la ration calorique, comparé à un apport d'au moins 40 % dans une alimentation normale, à vie¹², ce qui est très contraignant et dégrade la qualité de vie ;
- la prise en charge des pancréatites aiguës avec rééquilibration hydrique et admission en soins intensifs si l'état du patient le justifie.

² Simon PN, Weiss FU et al. Acute and chronic pancreatitis in patients with inborn errors of metabolism. *Pancreatology* 2001; 1:448-56.

³ Les cahiers d'ORPHANET Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Numéro 2, Janvier 2019.

⁴ Linares CL, Pelletier AL et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008 ; 37:13-2.

⁵ Sue LY, Batech M et al. Effect of serum triglycerides on clinical outcomes in acute pancreatitis: findings from a regional integrated health care system. *Pancreas* 2017 ; 46:874-9.

⁶ Wang Q, Wang G, et al. Elevated serum triglycerides in the prognostic assessment of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Gastroenterol* 2017 ; 51:586-93.

⁷ ESTHYM, Etude de la prise en charge en soins courants des sujets présentant une hypertriglycéridémie majeure : appariement probabiliste d'un observatoire avec la base du SNDS.

⁸ Murphy MJ, Sheng X et al. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Int Med* 2013; 173:162-4.

⁹ Rashid N, Sharma PP et al. Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. *J Clin Lipidol* 2016 ; 10:880-90.

¹⁰ Moulin P, Dufour R et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 2018; 275:265-72.

¹¹ Stroes E, Moulin P; Diagnosis algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl* 2017; 23:1-7.

¹² Williams L, Rhodes KS et al. Familial chylomicronemia syndrome: bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol.* 2018; 12:908-19.

A noter que GLYBERA (alipogène tiparovec), une thérapie génique à adénovirus, indiqué dans la même maladie avait obtenu une AMM conditionnelle le 25 octobre 2012 avec nécessité d'établir un registre. La Commission de la Transparence avait évalué cette spécialité le 4 novembre 2015 et avait attribué un service médical rendu (SMR) insuffisant pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale. Le laboratoire n'a pas demandé le renouvellement de l'AMM qui par conséquent n'est plus valide depuis le 28/10/2017.

Le besoin médical n'est pas couvert dans le syndrome d'hyperchylomicronémie familial. Il existe un besoin à disposer de médicaments efficaces pour diminuer l'intensité et la sévérité des pancréatites, les prévenir, et pour réduire les autres comorbidités associées à l'hypertriglycémie majeure.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

WAYLIVRA (volanesorsen) est la seule spécialité indiquée chez les patients adultes ayant un Syndrome d'Hyperchylomicronémie Familial (SHCF) génétiquement confirmé et à risque élevé de pancréatite, chez qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante.

A noter que GLYBERA (alipogène tiparovec), une thérapie génique à adénovirus, indiqué dans la même maladie¹ avait obtenu une AMM conditionnelle le 25/10/2012. La commission de la Transparence avait évalué cette spécialité GLYBERA le 4 novembre 2015 et avait attribué un service médical rendu (SMR) insuffisant pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale. Le laboratoire n'a pas demandé le renouvellement d'AMM qui par conséquent n'est plus valide depuis le 28/10/2017.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / Evaluation en cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Idem	En cours	–
Allemagne	Oui	Idem	En cours	–
Pays-Bas	Oui	Idem	En cours	–
Belgique	Oui	Idem	En cours	–
Espagne	Oui	Idem	En cours	–
Italie	Oui	Idem	En cours	–

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de WAYLIVRA (volanesorsen) repose sur 2 études cliniques de phase III et une étude de suivi :

- Une étude de phase III (APPROACH ou CS6), de supériorité, randomisée versus placebo, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 67 patients ayant un syndrome d'hperchylomicronémie familial (SHCF). Le critère de jugement principal était l'évolution de la triglycéridémie à jeun après 3 mois de traitement.
- Une étude de phase III (COMPASS ou CS16), de supériorité, randomisée versus placebo, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 113 patients ayant une hypertriglycéridémie. Le critère de jugement principal était l'évolution de la triglycéridémie à jeun après 3 mois de traitement. Un SHCF a été confirmé génétiquement chez seulement 7 patients (6 %). Etant donné cette faible proportion, cette étude n'est pas retenue, la plupart des patients ne correspondant pas à la population de l'AMM.
- Une étude de suivi (APPROACH OLE ou CS7¹³) a permis de suivre jusqu'à 52 semaines complémentaires les patients atteints de SHCF traités par volanesorsen ayant terminé les études CS6 ou CS16.

07.1 Efficacité

7.1.1 Méthode de l'étude APPROACH ou CS6

Référence	Etude APPROACH ¹⁴
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02211209
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de volanesorsen versus placebo en termes d'évolution de la triglycéridémie à jeun après 3 mois de traitement.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisé en double-aveugle versus placebo en groupe parallèles stratifiée en fonction de la survenue préalable de pancréatite (oui/non) et l'administration concomitante (oui/non) de fibrates et/ou d'oméga 3.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 27/08/2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 18/01/2017 Etude conduite dans 40 centres dans 12 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 7 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Age \geq 18 ans- Antécédent de chylomicronémie mis en évidence par un sérum lactescent ou une triglycéridémie à jeun \geq 880mg/dL (10 mmol/L)- Diagnostic de SHCF documenté par au moins un des éléments suivants :<ul style="list-style-type: none">o Porteur d'une mutation connue d'un gène entraînant une perte de fonction pouvant être responsable d'un SHCF : LPL, APOC2 GPIHBP1 LMF1.o Activité plasmatique post-héparine de la LPL \leq 20 % de la normale.- Avoir une triglycéridémie à jeun \geq 750mg/dL (8,4 mmol/L) lors de la sélection.- Antécédent de pancréatite défini par une pancréatite aiguë documentée ou une hospitalisation pour des douleurs abdominales compatibles avec une pancréatite aiguë sans autre étiologie. Des patients sans antécédent de pancréatite pouvaient également être inclus, sans dépasser 28 % du total des patients. La FDA avait recommandé d'inclure une proportion plus importante de patients avec des antécédents de pancréatite que sans antécédents, ce pourcentage a été estimé à partir des populations incluses dans l'étude pour GLYBERA (alipogène tiparovec)- Accepter de suivre un régime avec \leq 20g de matière grasse par jour.

¹³ The Approach Open Label Study: A Study of Volanesorsen (Formerly IONIS-APOCIII Rx) in Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome. Clinical trial.gov consulté le 8 janvier 2020, référence NCT02658175

¹⁴ Witztum JL, Gaudet D et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. NEJM 2019; 381:531-42.

**Principaux
critères de non
inclusion**

- Diabète de type 1 ou 2 avec au moins une des caractéristiques suivantes :
 - o Un diagnostic ayant eu lieu au cours des 12 semaines de sélection,
 - o HbA1c \geq 9.0 % lors de la sélection,
 - o Changement récent de traitement anti-diabétique (changement de posologie ou ajout d'une molécule au cours des 12 semaines de sélection (avec une tolérance de \pm 10 unités d'insuline),
 - o Changement de posologie ou de traitement anti diabétique prévu (avec une tolérance de \pm 10 unités d'insuline),
 - o Utilisation concomitante d'un agoniste du GLP-1.
- Hypertriglycéridémie sévère due à une autre cause que le SHCF.
- Pancréatite active au cours des 4 semaines précédant la sélection.
- Antécédent au cours des 6 mois précédant la sélection d'ischémie aiguë ou instable myocardique ou cérébrale ou de chirurgie majeure au cours des 3 mois précédant la sélection.
- Une des valeurs biologiques suivantes lors de la sélection :
 - o Hépatique :
 - Bilirubine totale > limite supérieure normale sauf diagnostic préalable d'un syndrome de Gilbert auquel cas la bilirubine totale devait être \leq 3 mg/dL,
 - Alanine aminotransférase (ALAT) > 2 x limite supérieure normale,
 - Aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 x limite supérieure normale.
 - o Rénal :
 - Protéinurie persistante (résultat positif pour au moins 2 évaluations consécutives sur 3), sauf si protéinurie des 24h < 500 mg,
 - Hématurie persistante (résultat positif pour au moins 2 évaluations consécutives sur 3), sauf si \leq 5 hématies par champs,
 - Clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft and Gault < 50 mL/min (les formules MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ou une formule de collaboration en épidémiologie de la maladie rénale chronique pouvaient être utilisées chez les patients de bas poids, après discussion avec le sponsor).
- Troponine cardiaque I > limite supérieure normale à la sélection.
- LDL-c >130 mg/dL à la sélection.
- Pression artérielle non contrôlée (>160 /100 mmHg).
- Antécédent de coagulopathie ou anomalie cliniquement significative dans les paramètres de la coagulation à la sélection.
- Antécédent d'insuffisance cardiaque avec un score NYHA > classe II.
- Infection active nécessitant un traitement antibiotique ou antiviral n'étant pas terminé avant le premier jour de l'étude.
- Infection par le VIH, virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C.
- Antécédent de tumeur maligne dans les 5 ans précédant l'inclusion sauf carcinome des cellules basales ou squameuses ou carcinome in situ du col de l'utérus, traités avec succès.
- Utilisation d'un des médicaments suivants :
 - o Statines, oméga 3 ou fibrates, sauf en cas de posologie stable dans les 3 mois précédant la sélection et devant rester constante au cours de l'étude,
 - o Acide nicotinique ou dérivé dans les 4 semaines précédant la sélection,
 - o Corticostéroïdes ou stéroïdes anabolisants systémiques au cours des 6 semaines précédant la sélection sauf en cas d'accord du sponsor,
 - o Traitement antipsychotique, notamment olanzapine ou clozapine, sauf en cas de posologie stable depuis au moins 3 mois et devant rester constante au cours de l'étude,
 - o Traitement antihypertenseur sauf en cas de posologie stable depuis au moins 4 semaines et devant rester constante au cours de l'étude,
 - o Thérapie génique par GLYBERA au cours des 2 années précédant la sélection,
 - o Anticoagulants oraux sauf en cas de posologie stable depuis au moins 4 semaines et devant rester constante au cours de l'étude et surveillance régulière,
 - o Tamoxifène, estrogènes ou progestatifs sauf en cas de posologie stable depuis au moins 4 semaines et devant rester constante au cours de l'étude,
 - o Aphérèse plasmatique au cours des 4 semaines précédant la sélection ou prévue au cours de l'étude,
 - o Antécédent de traitement par volanesorsen.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tout autre traitement sauf en cas de posologie stable depuis au moins 4 semaines et devant rester constante au cours de l'étude. ○ Don de 50 à 499 mL de sang dans les 30 jours précédant la sélection ou > 499 mL dans les 60 jours précédant la sélection.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>A l'inclusion, les patients étaient stratifiés en fonction de la survenue préalable de pancréatite (oui/non) et l'administration concomitante (oui/non) de fibrates et/ou d'oméga 3.</p> <p>Stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de pancréatite - Administration concomitante de Fibrate et/ou acide oméga 3 <p>Période de stabilisation < 8 semaines : sélection et stabilisation de l'alimentation sur une durée ≥ 6 semaines</p> <p>Période de traitement 52 semaines : Injection SC hebdomadaire 5 visites en cliniques au minimum</p> <p>Evaluation du critère primaire à 3 mois</p> <p>Evaluation à S52</p> <p>Etude d'extension: étude OLE*</p> <p>Evaluation post-traitement</p> <p>Période de suivi de 13 semaines : 4 visites : 2^{ème}, 4^{ème}, 6^{ème} et 8^{ème} semaine * Possibilité pour ceux éligibles</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) et stratifiés pour recevoir les traitements suivants pendant 52 semaines :</p> <p><u>Groupe volanesorsen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Volanesorsen sodique 300 mg¹⁵, soit un volume de 1,5 mL administré par injection sous-cutanée, une fois par semaine tout au long de l'étude, hors ajustement de dose pour des raisons de tolérance. Durant les 3 premiers mois, soit jusqu'à l'analyse du critère de jugement principal, le schéma d'administration est commun avec celui retenu par l'AMM. Cependant au-delà de 3 mois, l'AMM mentionne 1 injection toutes les 2 semaines pour la suite du traitement. <p><u>Groupe placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo, 1,5 mL administré par voie sous-cutanée, une fois par semaine. <p>Après avoir suivi une formation, les patients pouvaient s'auto-administrer le traitement, ou un aidant formé pouvait également réaliser l'administration du traitement.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <p>A 2 reprises durant l'étude, les patients des 2 groupes recevaient de l'héparine, par injection intraveineuse, afin de réaliser un examen portant sur le poids et l'activité de la lipoprotéine lipase.</p> <p>L'aphérèse plasmatique n'était pas autorisée pendant l'étude.</p>
<p>Règles d'arrêt de traitement</p>	<p><u>Surveillance de la fonction hépatique</u></p> <p>Sur la base des résultats des analyses de laboratoire ci-après, et sans qu'une autre cause alternative ne soit identifiée, après discussion avec le sponsor, le traitement devait être arrêté définitivement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALAT ou ASAT > 8 x limite supérieure normale. - ALAT ou ASAT > 5 x limite supérieure normale et persistant pendant 2 semaines. - ALAT ou ASAT > 3 x limite supérieure normale (ou en cas de doublement par rapport aux valeurs à l'inclusion pour le patient) et bilirubine totale > 2 x limite supérieure normale ou Ratio Normalisé International (INR) > 1,5. - ALAT ou ASAT > 3 x limite supérieure normale (ou en cas de doublement par rapport aux valeurs à l'inclusion pour le patient) et un des éléments suivants à un moment de survenue coïncidant avec l'augmentation des ASAT/ALAT: fatigue, nausée, vomissement, douleurs ou sensibilité dans la zone supérieure droite de l'abdomen, fièvre, rash ou éosinophilie (> limite supérieure normale).

¹⁵ 300 mg de volanesorsen sodique équivaut à 285 mg de volanesorsen, en accord avec les posologies unitaires mentionnées dans le RCP.

	<p><u>Surveillance de la fonction rénale</u> En cas d'élévation persistante sur 2 semaines de l'un des 3 critères ci-après, le traitement devait être arrêté temporairement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la créatinine sérique avec valeur $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 μmol/L) et ≥ 40 % des valeurs à l'inclusion et $>$ limite supérieure normale. - Protéinurie confirmée par un 2^{ème} test urinaire sur bandelette et une mesure de la quantité totale de protéine urinaire > 1 g/24h. - Clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft and Gault ≤ 40 mL/min confirmé par l'analyse des urines sur 24 heures. <p>La décision de reprendre le traitement devait être prise en consultation avec le sponsor.</p> <p><u>Suivi de la numération plaquettaire</u> Le tableau d'adaptation posologique et/ou d'arrêt de traitement selon la numération plaquettaire est fourni en Annexe 1.</p>
Critère de jugement principal	Pourcentage de variation de la triglycéridémie à jeun entre l'inclusion et le 3 ^{ème} mois (égal à la moyenne des taux des semaines 12 et 13) dans la population d'analyse en ITT modifiée.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Taux de patients répondeurs définis par le taux de patients ayant une triglycéridémie à jeun < 750 mg/dL à 3 mois (évaluée uniquement chez les patients avec une triglycéridémie à jeun ≥ 750 mg/dL à l'inclusion) ; 2. Evolution à 6 mois de la triglycéridémie à jeun ; 3. Evolution à 12 mois de la triglycéridémie à jeun ; 4. Moyenne de l'intensité des douleurs abdominales maximales, complété sur une échelle de douleur allant de 0 à 10 (10 étant la douleur maximale). 5. Variation de l'AUC_(0-9h) (aire sous la courbe) des triglycérides en postprandial pendant le traitement aux semaines 13 et 19 ; 6. Taux de patients répondeurs défini par les patients avec une diminution de la triglycéridémie ≥ 40 % à 3 mois ; 7. Variation absolue de la triglycéridémie à jeun à 3 mois ; 8. Critère composite combinant la fréquence des épisodes de pancréatite aiguë et les douleurs abdominales pendant la durée du traitement ; 9. Variation par rapport à la valeur d'inclusion du volume hépatique évalué par IRM. <p><u>D'autres critères de jugement secondaires, notamment des valeurs biologiques et la survenue de pancréatite aiguë ont été explorées.</u></p> <p><u>Autres évaluations :</u> La pharmacocinétique a également été étudiée au cours de l'étude.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Afin de mettre en évidence une différence de triglycéridémie à jeun d'au moins 50 % entre les deux groupes de traitement¹⁶, avec une réduction de 60 % dans le groupe volanesorsen et de 10 % dans le groupe placebo, avec une puissance de 80 % et un risque alpha de 0,01, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 22 patients dans chaque groupe soit 44 patients.</p> <p>Au total, afin de tenir compte de possibles sorties d'étude, ce nombre a été évalué à 70 patients dans le 3^{ème} amendement au protocole¹⁷.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> Le critère de jugement principal était la différence du pourcentage de variation de la triglycéridémie à jeun entre l'inclusion et le 3^{ème} mois (moyenne de la semaine 12 et 13¹⁸) dans la population d'analyse en ITT modifiée, mesuré avec un risque $\alpha = 0,01$. L'analyse a été faite avec un modèle ANCOVA intégrant une stratification en fonction de la survenue préalable de pancréatite (oui/non) et l'administration concomitante (oui/non) de fibrates et/ou d'oméga 3.</p> <p>Il n'y avait pas d'analyse intermédiaire prévue au protocole.</p>

¹⁶ La différence attendue avec un traitement par volanesorsen par rapport au placebo de 46 % a été établie sur la base des 2 études de phase II réalisées avec le volanesorsen.

¹⁷ Ce nombre de 70 patients a été revu 2 fois à la hausse dans 2 amendements, passant de 50 patients initialement à 60 puis 70.

¹⁸ Lorsque l'une des valeurs de la semaine 12 ou 13 n'était pas disponible, l'autre valeur était utilisée seule. Dans le cas où aucun des 2 données n'étaient disponibles, la valeur était considérée comme manquante.

Plusieurs analyses de sensibilité étaient prévues au protocole dans la population per-protocol et dans la population ITTm afin d'analyser la robustesse des résultats en utilisant différentes techniques de remplacement des données manquantes. Etant donné qu'il n'y a pas eu de données manquantes à 3 mois, ces analyses de sensibilité ne sont pas détaillées.

Des analyses en sous-groupes étaient également prévues en fonction notamment du sexe (H/F) du groupe d'âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans), statut immunologique, origine géographique. Pour ces analyses en sous-groupe, il n'y avait pas de gestion de l'inflation du risque α .

Analyse des critères de jugements secondaires hiérarchisés

Afin de contrôler l'inflation du risque α , une analyse séquentielle hiérarchisée a été utilisée. Ainsi, l'analyse sur chacun de ces critères secondaires n'était réalisée que si l'évaluation du critère précédent était statistiquement significative ($p < 0,05$). Lorsqu'à une étape de cette analyse hiérarchisée, le niveau de significativité n'était pas atteint, les résultats suivants étaient uniquement descriptifs. Tous les critères de jugements secondaires hiérarchisés étaient évalués à la fois dans la population ITTm et Per Protocol.

Pour le 1^{er} critère de jugement hiérarchisé, portant sur le taux de patients (triglycéridémie à jeun < 750 mg/dL) d'autres analyses étaient réalisées (sans répartition du risque α) en changeant le seuil, à 500, 880 et 1000 mg/dL et en faisant les analyses à 6 et 12 mois également (*en attente de validation méthodologique sur ces analyses*).

Pour les 2^{ème} et 3^{ème} critères de jugement hiérarchisés portant sur l'évolution à 6 mois et 12 mois de la triglycéridémie à jeun, 4 analyses de sensibilité étaient réalisées à différents temps.

Populations d'analyse

- Population ITTm ou FAS (Full analysis set) : ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement et disposant des données d'inclusion de triglycéridémie.
- Population per-protocol : tous les patients, sans déviation majeure au protocole, ayant reçu au moins 9 des 13 doses de traitement prévues avant l'analyse du critère de jugement principal.
- Population de tolérance : ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement.
- Population de pharmacocinétique : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de volanesorsen, et disposant d'au moins une analyse de pharmacocinétique.

Amendements au protocole

Au total, 8 amendements au protocole ont été réalisés en cours d'étude, le principal étant l'amendement numéro 6 en juin 2016 pour des raisons de tolérance. Suite à la survenue de 2 cas graves de thrombocytopénies (grade 4) des règles d'adaptation de dose et d'arrêt de traitement ont été spécifiées en fonction de la numération plaquettaire (Cf Annexe 1). Tous les patients étaient déjà inclus avant cet amendement.

Modifications du plan d'analyse statistique

Les critères de jugements hiérarchisés 2 et 3 sur l'évolution de la triglycéridémie à 6 mois et 12 mois ont été rajoutés lors d'une modification du plan d'analyse statistique le 28 février 2017, suite à une demande de la FDA. Cette modification a été effectuée après la date de gel de la base de données pour l'analyse principale.

7.1.2 Résultats de l'étude APPROACH ou CS6

► Effectifs

Au total, 67 patients ont été randomisés (selon un ratio 1 :1) dans l'étude, avec 33 patients dans le groupe volanesorsen et 34 patients dans le groupe placebo (Cf. Figure 1). Un patient du groupe placebo est sorti d'étude avant de recevoir la première dose de traitement. La population ITTm est donc de 33 patients pour chacun des 2 groupes.

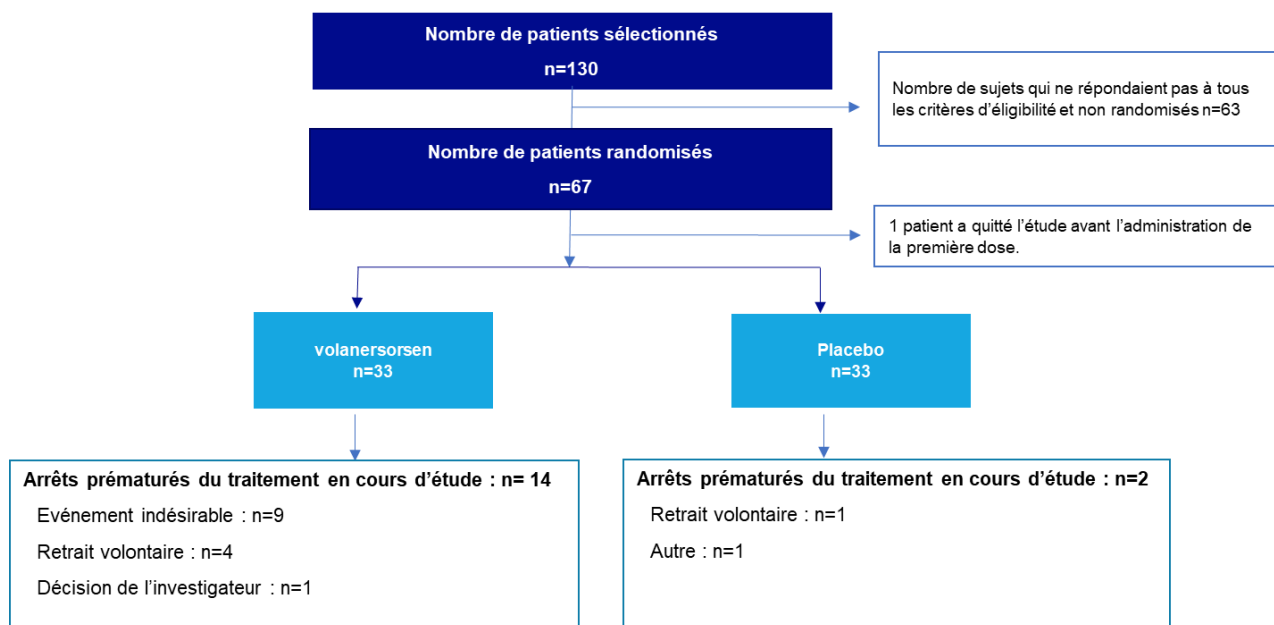


Figure 1 : Diagramme de flux des patients dans l'étude de phase III, CS6

Lors de l'analyse principale, avec les données en date du 18 janvier 2017, 58 % des patients (19/33) du groupe volanesorsen avaient terminé les 52 semaines d'étude. Sur les 19 patients, 2 ont arrêté l'étude avant la 12^{ème} semaine de traitement, et donc n'étaient pas éligibles pour l'évaluation du critère de jugement principal.

Dans le groupe placebo, 94 % des patients (32/34) avaient terminé l'étude et les arrêts prématurés étaient justifiés par un retrait volontaire du patient et par une autre raison, non lié à un événement indésirable.

La population per-protocol comprend 31 patients dans chaque groupe car un total de 4 patients (2 dans chaque groupe) a été exclu de cette population pour les motifs suivants : absence de confirmation de mutation génétique (= 2) ou résultats inéligibles sur l'activité de la LPL (n =2).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le Tableau 2. Les patients étaient âgés en médiane de 48 ans. La proportion de femmes était de 55 %.

A noter que plusieurs patients recevaient des anti-agrégants plaquettaires, 5/33 (15,2 %) dans le groupe placebo et 8/33 (24,2 %) dans le groupe volanesorsen.

De plus, 5 patients dans le groupe placebo et 2 patients dans le groupe volanesorsen avaient reçu GLYBERA (alipogène tiparvovec) pendant une durée médiane de 8 ans (GLYBERA ayant été arrêté plus de 2 ans avant l'inclusion dans l'étude pour respecter les critères d'exclusion de l'étude). Dans le protocole initial, une stratification en fonction des antécédents de traitement par GLYBERA (alipogène tiparvovec) était prévue. Cette stratification a finalement été supprimée dans le 1^{er} amendement du 13 octobre 2014.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans la population ITTm de l'étude CS6

	Groupe placebo (N =33)	Groupe volanesorsen (N =33)	Total (N =66)
Age, ans			
Moyenne (Ecart-type)	46 (14)	47 (13)	46 (13)
Médiane	48	48	48
Nombre de patients par sous-groupe d'âge - n (%)			
< 65 ans	31 (94)	30 (91)	31 (92)
≥ 65 ans	2 (6)	3 (9)	5 (8)
Sexe – n (%)			
Femme	19 (58)	17 (52)	36 (55)
Homme	14 (42)	16 (48)	30 (45)
Confirmation du diagnostic SHCF basé sur les résultats du séquençage génétique - n (%)			
Total	25 (76)	25 (76)	50 (76)
LPL	24 (96)	17 (68)	41 (82)
APOA5	1 (4)	1 (4)	2 (4)
GPIHBP1	2 (8)	5 (20)	7 (14)
LMF1	0 (0)	2 (8)	2 (4)
APOC2	0 (0)	1 (4)	1 (2)
Activité plasmatique post héparine de la LPL ≤20% de la normale selon les résultats du laboratoire - n (%)			
Oui	18 (55)	18 (55)	36 (54)
Non	11 (33)	10 (30)	21 (32)
Manquant	4 (12)	5 (15)	9 (14)
Taux de triglycérides à jeun à l'inclusion, mg/dL			
Moyenne (Ecart-type)	2152 (1153)	2267 (1259)	2209 (1199)
Médiane	2012	1891	1985
Critères de stratification			
Antécédents de pancréatite aiguë	26 (79)	24 (73)	50 (76)
Administration concomitante de :			
• fibrates	15 (45)	17 (51)	32 (48)
• oméga 3 et autres agents modificateurs de lipides	9 (27)	10 (30)	19 (29)
• statines	4 (12)	9 (27)	13 (20)
• combinaison de statine et autre agents modificateurs de lipides	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)

APOA5 = apolipoprotein A5; APOC2 = apolipoprotein C2; CI = confidence interval; GPIHBP1 = glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1; LMF1 = lipase maturation factor 1; LPL = lipoprotein lipase

► Critères de jugement principal, évalué à 3 mois sur la base des résultats cliniques dans la population ITTm

L'analyse du critère de jugement principal, a été réalisée le 18 janvier 2017.

La supériorité du groupe volanesorsen a été démontrée par rapport au placebo sur la réduction du taux de triglycérides à jeun avec une réduction de 76,5 % du taux (IC95%= [-97,4 ; -55,5]) versus une augmentation de 17,6 % dans le groupe placebo (IC95%= [-4,0 ; 39,2]), soit une différence de réduction de triglycérides de 94,1 % entre les 2 groupes (IC95%= [-121,7 ; - 66,6], p< 0,0001).

Dans le groupe volanesorsen le taux de triglycérides moyen à jeun est passé de 2267 mg/dL en moyenne à l'inclusion à 590 mg/dL à 3 mois.

Dans le groupe placebo le taux de triglycérides moyen à jeun est passé de 2152 mg/dL en moyenne à l'inclusion à 2367 mg/dL à 3 mois.

Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées dans la population per-protocol et dans la population ITTm et retrouvent des résultats similaires à l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La séquence d'analyse hiérarchique a été respectée et prévoyait que tant qu'un résultat est statistiquement significatif, le critère suivant peut être évalué dans cette analyse hiérarchisée.

1. Taux de patients répondeurs

Le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé était le taux de patients répondeurs définis par le taux de patients atteignant une triglycéridémie à jeun < 750 mg/dL à 3 mois. Ce critère était évalué

uniquement chez les patients avec une triglycéridémie à jeun ≥ 750 mg/dL à l'inclusion soit 30 patients dans le groupe volanesorsen et 31 dans le groupe placebo.

Dans la population ITTm, le nombre de patients avec une triglycéridémie à jeun < 750 mg/dL à 3 mois a été de 23/30 patients (76,7 %) du groupe volanesorsen, et 3/31 patients (9,7 %) du groupe placebo soit un OR de 186,16 (IC95%= [12,86; non disponible]), $p=0,0001$.

D'autres analyses de sensibilité prévues au protocole en utilisant d'autres seuils (triglycérides < 500 , 880 et 1000 mg/dL) ou en faisant l'analyse à 6 mois ou 12 mois retrouvaient des résultats similaires.

2. Evolution à 6 mois de la triglycéridémie à jeun

Le 2^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé était l'évolution à 6 mois de la triglycéridémie à jeun par rapport à la valeur d'inclusion en utilisant une méthode d'imputation multiple pour les données manquantes. La supériorité du traitement par volanesorsen a été démontré par rapport au placebo avec une différence relative de -77,8 % (IC95%= [-106,4 ; -49,1]), $p<0,0001$). Les données sur la triglycéridémie à 6 mois étaient disponible pour 29/33 (88 %) patients du groupe volanesorsen et 31/33 (94 %) du groupe placebo.

Dans le groupe volanesorsen, le taux de triglycérides moyen à jeun est passé de 2267 mg/dL en moyenne à l'inclusion à 815 mg/dL à 6 mois, soit une diminution avec la méthode des moindres carrés de - 52,5 % (IC95%= [-82,0 ; -22,9]).

Dans le groupe placebo, le taux de triglycérides moyen à jeun est passé de 2152 mg/dL en moyenne à l'inclusion à 2423 mg/dL à 6 mois, soit une augmentation avec la méthode des moindres carrés de + 25,3 % (IC95%= [4,1; 46,5]).

3. Evolution à 12 mois de la triglycéridémie à jeun

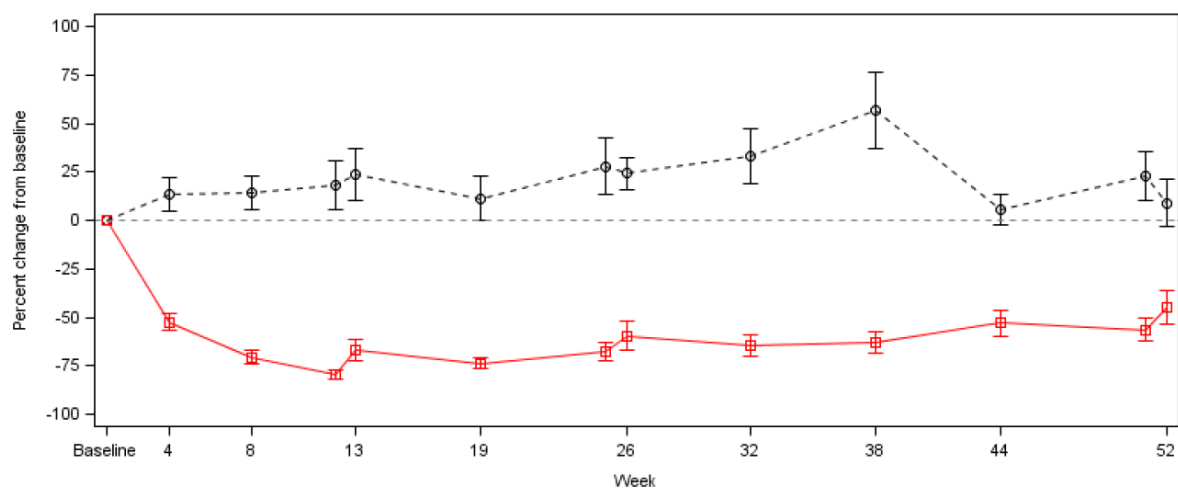
Le 3^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé était l'évolution à 12 mois de la triglycéridémie à jeun par rapport à la valeur d'inclusion en utilisant une méthode d'imputation multiple pour les données manquantes, la supériorité du traitement par volanesorsen a été démontré par rapport au placebo avec une différence relative de -49,1 (IC95%= [-94,7 ; -3,5]), $p=0,0347$). Les données sur la triglycéridémie à 12 mois étaient disponible pour 27/33 (82 %) patients du groupe volanesorsen et 32/33 (97 %) du groupe placebo.

Dans le groupe volanesorsen le taux de triglycérides moyen à jeun est passé de 2267 mg/dL en moyenne à l'inclusion à 1178 mg/dL à 12 mois, soit une diminution avec la méthode des moindres carrés de -40,2 (IC95%= [-86,1 ; 5,7]).

Dans le groupe placebo le taux de triglycérides moyen à jeun est passé de 2152 mg/dL en moyenne à l'inclusion à 2307 mg/dL à 6 mois, soit une augmentation avec la méthode des moindres carrés de 8,9 (IC95%= [-19,7; 37,5]).

Les résultats des analyses dans la population per-protocol et en prenant la mesure de triglycéridémie 28 jours après la dernière dose de volanesorsen administré étaient cohérents avec les résultats obtenus pour ce 3^{ème} critère de jugement hiérarchisé.

Pour information le graphe ci-après, Figure 2, illustre l'évolution de la triglycéridémie moyenne en pourcentage au cours du traitement.



Placebo	31	33	26 32	31	26 30	31	29	30	26 26
Volanesorsen 300 mg	30	33	28 30	28	22 27	25	24	25	23 24

Figure 2 : Evolution de la triglycéridémie moyenne en pourcentage au cours du traitement dans la population ITTm

4. Moyenne de l'intensité des douleurs abdominales maximales, évaluée par les patients

La moyenne de l'intensité des douleurs abdominales maximales a été évaluée sur une échelle de douleur allant de 0 à 10 (10 étant la douleur maximale) dans la population ITTm.

Au total 15/33 patients (46 %) du groupe volanesorsen ont rapportés des douleurs abdominales et 14/33 patients (42 %) du groupe placebo. En moyenne l'intensité des douleurs maximales décrites par les patients était de 0,38 (IC95% = [0,09; 0,68]) dans le groupe volanesorsen et 0,36 (IC95% = [0,08; 0,64]) dans le groupe placebo, sans différence significative.

Les analyses étant hiérarchisées, dès lors que ce quatrième test n'a pas été significatif, les autres critères secondaires sont considérés comme exploratoires.

Autres critères de jugement secondaires considérés comme exploratoires

Les analyses des critères secondaires considérés comme exploratoires ont notamment suggéré les résultats suivants dans la population ITTm :

- le nombre de patients ayant eu une pancréatite aiguë ou des douleurs abdominales modérées à sévères (4 à 10 sur l'échelle de douleurs) a été de 12/33 (39,4 %) dans le groupe volanesorsen et de 13/33 (36,4) dans le groupe placebo, avec une fréquence de 2,73 épisodes par an (IC95% = [0,40; 5,06]) dans le groupe volanesorsen et 2,04 épisodes par an (IC95% = [0,52; 3,56]) dans le groupe placebo.
- une pancréatite aiguë a été rapportée chez un patient du groupe volanesorsen et 4 pancréatites aiguës chez 3 patients du groupe placebo.

Une analyse non prévue au protocole a été réalisée chez les patients ayant eu plus de 2 pancréatites aiguës dans les 5 ans précédant l'inclusion dans l'étude. Pour information, dans le groupe volanesorsen, sur les 7 patients avec des antécédents de pancréatites, aucun n'a présenté de pancréatite aiguë durant l'étude. Dans le groupe placebo, sur les 4 patients qui avaient des antécédents de pancréatites, 3 patients ont eu des pancréatites pendant l'étude. Le rapport clinique ne précise pas les caractéristiques de ces patients.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CS6 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : SF-36 et EQ-5D. Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, aucun résultat ne peut être retenu décrits dans la mesure où la qualité de vie était un critère exploratoire.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude de phase III, APPROACH ou CS6

► Exposition au traitement

Lors de l'analyse principale (données en date du 18 janvier 2017), l'exposition moyenne au traitement était de 267 jours dans le groupe volanesorsen et de 352 jours dans le groupe placebo. L'exposition des patients au traitement est présentée dans le Tableau 3.

Des déviations au protocole ont été rapportées pour 44 % des patients (15/33) du groupe volanesorsen et 67 % des patients (22/34) du groupe placebo. La déviation la plus fréquente était l'administration du traitement sans surveillance des plaquettes dans les 14 jours (4 patients dans le groupe volanesorsen et 18 patients du groupe placebo).

Tableau 3 : Exposition au traitement incluant les modifications du rythme d'administration et les interruptions temporaires de traitement, dans la population de tolérance de l'étude APPROACH

Paramètres	Groupe placebo (N = 33)	Groupe volanesorsen 285 mg (N = 33)	Tous les patients (N = 66)
Durée du traitement (Jours)			
Moyenne (écart type)	352 (35)	267 (113)	310 (93)
Médiane (P25 ; P75)	358 (355 ; 360)	346 (155 ; 357)	357 (337 ; 358)
Nombre d'injections réalisées			
Moyenne (écart type)	49 (6)	35 (15)	42 (13)
Médiane (P25 ; P75)	51 (49 ; 52)	41 (20 ; 48)	49 (39 ; 51)
Nombre de patients avec une modification de posologie réduite à une dose toutes les 2 semaines			
n (%)	0 (0,0)	10 (30,3)	10 (15,2)
Raison de la modification de posologie - n (%)			
Événement indésirable	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,0)
Valeur biologique	0 (0,0)	8 (24,2)	8 (12,1)
Nombre (%) de patients avec une interruption temporaire du traitement			
n (%)	6 (18,2)	11 (33,3)	17 (25,8)
Nombre de doses manquées au cours de l'arrêt			
N	6	11	17
Moyenne (écart type)	2 (2)	7 (7)	5 (6)
Médiane (P25 ; P75)	2 (1 ; 3)	5 (2 ; 11)	3 (1 ; 6)
Raison de l'interruption temporaire - n (%)			
Événement indésirable	4 (12,1)	8 (24,2)	12 (18,2)
Valeur biologique	1 (3,0)	5 (15,2)	6 (9,1)
Autre	1 (3,0)	1 (3,0)	2 (3,0)

► Total des événements indésirables

Dans le groupe volanesorsen, 97% des patients (32/33) ont rapporté un total de 985 événements indésirables. Dans le groupe placebo, 94 % des patients (31/33) ont rapporté un total de 227 événements indésirables.

► Evènements graves

Au total, 6 événements indésirables graves ont été rapportés pour 15 % des patients (5/33) du groupe volanesorsen et 6 événements indésirables graves ont été rapportés pour 9 % (3/33) dans le groupe placebo.

Dans le groupe volanesorsen, 7 événements indésirables graves ont été rapportés dont 4 effets indésirables graves, considérés comme reliés au traitement : thrombocytopénie (n=2), fatigue (n=1) et douleur musculo squelettique (n=1).

Aucun effet indésirable grave relié au traitement n'a été rapporté dans le groupe placebo mais 5 ont été rapportés dans le groupe volanesorsen.

Aucun patient n'est décédé en cours d'étude.

► Evènements indésirables à l'origine d'un arrêt de traitement

Pour 9 patients sur 33 (27 %) du groupe volanesorsen, la survenue d'évènements indésirables a été à l'origine d'un arrêt du traitement : thrombocytopénie (n = 2), diminution de la numération plaquettaire (n = 3), fatigue importante (n = 1), réaction au site d'injection et fatigue (n = 1), frissons et hyperhidrose (n = 1) et érythème étendu (n = 1).

Dans le groupe placebo, aucun patient n'a arrêté le traitement suite à des évènements indésirables.

► Détail des effets indésirables, à l'exclusion des réactions au site d'injection

Le Tableau 4 présente les effets indésirables survenus chez plus de 10 % des patients du groupe volanesorsen (soit au moins 3 patients). En particulier, dans le groupe volanesorsen, une diminution de la numération plaquettaire a été observée chez 30 % des patients (10/33) et dans le groupe placebo, un seul patient avait une diminution de la numération plaquettaire.

Tableau 4 : Effets indésirables survenus chez plus de 10 % des patients du groupe volanesorsen dans la population de tolérance de l'étude APPROACH (excluant les réactions au site d'injection)

Effets indésirables n (%)	Groupe placebo (N = 33)	Groupe volanesorsen (N = 33)	Tous les patients (N = 66)
Asthénie	1 (3,0)	4 (12,1)	5 (7,6)
Fatigue	1 (3,0)	4 (12,1)	5 (7,6)
Baisse du taux de plaquettes	1 (3,0)	10 (30,3)	11 (16,7)
Myalgie	1 (3,0)	5 (15,2)	6 (9,1)
Céphalée	1 (3,0)	4 (12,1)	5 (7,6)
Thrombopénie	0 (0,0)	4 (12,1)	4 (6,1)

► Réactions locales au site d'injection

Concernant les réactions locales au site d'injection, 27 (82 %) patients du groupe volanesorsen ont présenté des réactions locales. Les réactions locales au site d'injection survenues chez plus de 10 % des patients étaient : des érythèmes (n = 25, 75,8 %), des douleurs (n = 15 ; 45,5 %), des prurits (n = 8 ; 24,2 %) des gonflements (n = 7 ; 21,2 %), des dépigmentations (n = 7 ; 21,2 %), des indurations (n = 7 ; 21,2 %), des œdèmes (n = 5 ; 15,2 %), des ecchymoses (n = 5 ; 15,2 %), des réactions non spécifiées (n = 4 ; 12,1 %).

Dans le groupe placebo, 5 (15 %) patients ont présenté des réactions au site d'injection, principalement des douleurs (n = 3 ; 9,1 %) et des gonflements (n = 3 ; 9,1 %).

► Immunogénicité

Dans la population de tolérance, 10 patients sur 33 (30,3 %) du groupe volanesorsen avait développé des anticorps dirigés contre le volanesorsen. La durée médiane avant d'être positif était de 179 jours, avec un pic de titration au bout de 400 jours.

7.3.1.2 Etude de suivi d'APPROACH ou CS7

Les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial (SHCF) qui avaient terminé l'étude CS6 ou l'étude CS16 pouvaient être inclus dans cette étude de suivi¹⁹.

A noter que les patients SHCF éligibles pour être inclus dans CS16 respectaient les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que pour l'étude CS6.

L'objectif de cette étude de suivi était de décrire l'efficacité et la tolérance de volanesorsen avec 1 an de traitement supplémentaire après la fin des études de phase III.

¹⁹ Dans la version initiale du protocole de CS7 il était possible d'inclure des patients SHCF qui n'avaient participé à aucune des 2 études, mais cette possibilité a été supprimée dans l'amendement 7 de février 2017. Aucun patient n'avait été inclus au moment de l'analyse intermédiaire.

Dans cette étude de suivi, après 1 à 2 semaines de stabilisation du régime alimentaire les patients recevaient volanesorsen 1 fois par semaine pendant 52 semaines (en plus de la durée de traitement préalable pour les patients déjà dans le groupe volanesorsen dans les études CS6 et CS16). A la fin des 52 semaines de traitement, les patients étaient encore suivis durant 13 semaines.

Le 1^{er} patient a été inclus le 23/12/2015. L'étude est toujours en cours et les résultats présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire avec les données disponibles en date du 6 janvier 2017.

► Résultats

Effectifs

A cette date, 29 patients ont été inclus dans cette étude de suivi, dont 11 patients précédemment traités par volanesorsen dans l'étude CS6 et 18 patients naïfs de traitement (17 issus du groupe placebo dans l'étude CS6, et 1 patient issu de l'étude CS16).

Parmi ces 29 patients, 3 ont arrêté leur traitement en cours d'étude en raison d'événements indésirables et en raison d'une diminution de la numération plaquettaire nécessitant l'arrêt du traitement (un patient provenait du groupe ayant déjà reçu le volanesorsen et 2 du groupe naïf de traitement).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient âgés en médiane de 51 ans. La proportion de femmes était de 59 %.

Dans le groupe ayant reçu précédemment le volanesorsen, la triglycéridémie médiane à l'inclusion était de 1483 mg/dL) et dans le groupe naïf de traitement, elle était de 2272 mg/dL).

Principaux critères évalués, exploratoires

Un suivi de la triglycéridémie à jeun à 3 mois était disponible pour 10 des 18 patients (55 %) du groupe naïf de traitement et pour 4 des 11 patients (36 %) précédemment traités par volanesorsen. Compte tenu du faible effectif et du caractère exploratoire de ces analyses, ces résultats ne sont pas détaillés.

Aucune pancréatite n'avait été rapportée au moment de cette analyse intermédiaire.

Analyses complémentaires à la demande de la FDA

En date du 17 août 2017, à la demande de la FDA, des analyses complémentaires ont été réalisées, portant sur :

- le lien de corrélation entre l'administration de traitement anticoagulant, ou des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et les événements hémorragiques.
- les diminutions du taux de plaquette et de la créatinine sérique

En particulier, 5 patients sur 18 du groupe naïf de traitements ont reçu au cours de l'étude un traitement anti-coagulant ou anti-plaquettaire et 1 patient sur 11 dans le groupe ayant reçu précédemment le volanesorsen. Concernant l'administration d'inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, 5 patients sur 18 du groupe naïf de traitements en recevaient et 1 patient du groupe ayant reçu précédemment le volanesorsen.

Etant donné le faible nombre de patients concernés, il n'est pas possible de tirer de conclusions sur ces éléments qui ne seront pas détaillés.

Exposition au traitement

Au moment de cette analyse intermédiaire, l'exposition au traitement dans l'étude de suivi était de 109 jours dans le groupe naïf de traitement et de 91 jours dans le groupe ayant reçu précédemment le volanesorsen. La durée totale d'exposition au traitement pour les patients issus du groupe volanesorsen de l'étude CS6 a été de 473 jours.

Dans le groupe naïf de traitement, 5 patients sur 18 ont eu leurs doses de traitement modifiées. Dans le groupe ayant reçu précédemment le volanesorsen 5 patients sur 11 ont eu leurs doses de traitement modifiées. Une suspension de traitement a été réalisée pour 2 patients dans chaque

groupe, en raison d'événements indésirables ou justifiée par une diminution de la numération plaquettaire sans événement indésirable associé.

Evénements indésirables

Dans le groupe naïf de traitement, 83 % (15/18) des patients ont présenté un total de 168 événements indésirables. Dans le groupe ayant reçu précédemment le volanesorsen 91 % (10/11) des patients ont présenté un total de 121 événements indésirables.

Un total de 4 patients dans le groupe naïf de traitement a rapporté 4 effets indésirables graves considérés comme potentiellement reliés au traitement : douleur au site d'injection (n = 1), vomissement (n = 1), maux de tête (n = 1), et thrombocytopénie (n = 1).

Les principaux événements indésirables (à l'exception des réactions au site d'injection) rapportés dans les 2 groupes (n = 29) ont été les rhinopharyngites (17,2 % ; n = 5), les nausées (13,8 % ; n = 4), les maux de tête (10,3 % ; n = 3) et les vertiges (10,3 % ; n = 3).

Parmi les principaux effets indésirables (à l'exception des réactions au site d'injection) on retrouve dans les mêmes proportions les nausées et maux de tête, ainsi que 2 autres effets indésirables survenus uniquement dans le groupe naïf de traitement : les douleurs abdominales (6,9 %, n = 2) et les thrombocytopénies (6,9 % ; n = 2)

Le nombre de patients ayant rapporté au moins un événement hémorragique (notamment hémorragie au site d'injection, ecchymose) était de 5 sur 18 (28 %) dans le groupe naïf de traitement et de 2 sur 11 (18 %) dans le groupe ayant reçu précédemment le volanesorsen. Tous ces événements étaient d'intensité modérée et sur les 13 événements, 6 était localisé au site d'injection.

En termes de réaction locale au site d'injection, les événements les plus fréquents ont été :

- des érythèmes rapportés chez 12 patients sur 18 (66,7 %) du groupe naïf de traitement et 2 patients sur 11 du groupe ayant reçu précédemment le volanesorsen,
- des gonflements rapportés chez 5 patients sur 18 (27,8 %) du groupe naïf de traitement et 2 patients sur 11 du groupe ayant reçu précédemment le volanesorsen,
- des douleurs rapportées chez 5 patients sur 18 (27,8 %) du groupe naïf de traitement et 1 patient sur 11 du groupe ayant reçu précédemment le volanesorsen,

Aucun patient n'est décédé au cours de cette étude de suivi.

Immunogénicité

Aucun des 18 patients du groupe naïf de traitement n'avait développé d'anticorps dirigés contre le volanesorsen. Dans le groupe ayant reçu précédemment un traitement par volanesorsen, 2 patients qui avaient développé des anticorps dirigés contre le volanesorsen lors de l'étude CS6 étaient toujours positifs.

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

Le résumé des risques du PGR (version 1.8 du 28 février 2019) de WAYLVIRA (volanesorsen) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Thrombocytopénie- Réaction au site d'injection
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Immunogénicité- Hépatotoxicité- Néphrotoxicité
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement- Utilisation chez l'insuffisant hépatique- Utilisation chez l'insuffisant rénale sévère- Tolérance à long terme- Utilisation chez les patients âgés

Des documents d'information à destination des prescripteurs, des patients et des aidants ont été réalisés concernant le risque de thrombocytopénie.

Les patients recevant WAYLIVRA (volanesorsen) doivent être inclus dans un registre pour un suivi de la tolérance à long terme.

7.3.3 Données issues du RCP

Dans le RCP en rubrique 4.8 « Effets indésirables » il est mentionné dans le résumé du profil de sécurité : « Dans des études cliniques menées chez des patients atteints du SHCF, les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours du traitement étaient la diminution du nombre de plaquettes (voir rubrique 4.4), survenue chez 40 % des patients pendant les études pivot et les réactions au site d'injection, survenues chez 82 % des patients. »

Le RCP mentionne en section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : « Immunogénicité et inflammation : Aucun signe de modification du profil de sécurité ou de la réponse clinique n'a été associé à la présence d'anticorps anti-médicaments. En cas de suspicion de formation d'anticorps anti-médicaments avec un effet cliniquement significatif, contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour discuter de l'analyse des anticorps. »

07.4 Résumé & discussion

WAYLIVRA (volanesorsen), est un médicament orphelin indiqué chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial (SHCF) génétiquement confirmé et à risque élevé de pancréatite, chez qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante.

La demande d'inscription de WAYLIVRA (volanesorsen) repose principalement sur une étude de phase III de supériorité, randomisée versus placebo, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 67 patients ayant un SHCF. Une étude de suivi a été réalisée afin de prolonger d'une année supplémentaire le traitement et le suivi des patients.

A noter que dans l'étude de phase III, le schéma d'administration prévu du volanesorsen était de 285 mg, une fois par semaine tout au long de l'étude (52 semaines), hors ajustement de dose pour des raisons de tolérance, ce qui ne correspond pas au RCP : celui-ci mentionne une injection par semaine pendant 3 mois puis une injection toutes les 2 semaines pour la suite du traitement (hors ajustement de dose pour des raisons de tolérance). Au-delà de 3 mois le schéma d'administration tel que défini dans l'AMM est donc moins fréquent, avec une exposition totale au produit diminuée par rapport au schéma d'administration étudié.

► Efficacité

Le volanesorsen a été supérieur au placebo en termes d'évolution de la triglycéridémie à jeun après 3 mois de traitement par rapport à la valeur à l'inclusion (critère de jugement principal), ainsi qu'à 6 et 12 mois (critères secondaires hiérarchisés). Le taux de triglycérides moyen à jeun à l'inclusion dans chacun des 2 groupes était d'environ 2200 mg/dL.

► Ces résultats sont présentés dans le

Tableau 5.

Tableau 5 : Critères de jugement principal et critères de jugements secondaires hiérarchisés sur l'évolution de la triglycéridémie à jeun dans population ITTm

	Groupe placebo (n =33)	Groupe volanesorsen (n =33)	Différence entre les 2 groupes (volanesorsen-placebo)
Evolution de la triglycéridémie à jeun			
Variation moyenne à 3 mois (critère principal) [IC 95%]	+ 17,6 % [-4,0 ; 39,2]	- 76,5 % [-97,4 ; -55,5]	- 94,1 % ([-121,7 ; - 66,6], p< 0,0001)
Variation moyenne à 6 mois, (critère secondaire) [IC 95%]	+ 25,3 % [4,1 ; 46,5]	- 52,5 % [-82,0 ; -22,9]	- 77,8 % ([-106,4 ; -49,1]), p<0,0001)
Variation moyenne à 12 mois, (critère secondaire) [IC 95%]	+ 8,9 % [-19,7 ; 37,5]	- 40,2 % [-86,1 ; 5,7]	- 49,1 % ([-94,7 ; -3,5]), p=0,0347)

Le volanesorsen a également été supérieur au placebo en termes de taux de patients répondeurs (autre critère secondaire hiérarchisé) définis par le taux de patients ayant une triglycéridémie à jeun < 750 mg/dL à 3 mois. Dans la population ITTm, le nombre de patients avec une triglycéridémie à jeun < 750 mg/dL à 3 mois était de 23/30 patients (76,7 %) du groupe volanesorsen, et 3/31 patients (9,7 %) du groupe placebo soit un OR de 186,16 (IC95%= [12,86; non disponible]), p =0,0001.

Le 4^{ème} critère de jugement hiérarchisé était la moyenne de l'intensité des douleurs abdominales maximales, évaluée par les patients sur une échelle de douleur allant de 0 à 10 (10 étant la douleur maximale) dans la population ITTm.

Au total 46 % du groupe volanesorsen et 42 % du groupe placebo ont rapporté des douleurs abdominales. En moyenne l'intensité des douleurs maximales décrites par les patients était de 0,38 (IC95%= [0,09; 0,68]) dans le groupe volanesorsen et 0,36 (IC95%= [0,08; 0,64]) dans le groupe placebo, sans différence significative.

Les analyses étant hiérarchisées, dès lors que ce quatrième test n'était pas significatif, les autres tests prévus au protocole sont exploratoires.

Une analyse non prévue au protocole a été réalisée chez les patients ayant eu plus de 2 pancréatites aiguës dans les 5 ans précédant l'inclusion dans l'étude. Pour information, dans le groupe volanesorsen, sur les 7 patients avec des antécédents de pancréatites, aucun n'a présenté de pancréatite aiguë durant l'étude. Dans le groupe placebo, sur les 4 patients qui avaient des antécédents de pancréatites aiguës, 3 patients ont eu des pancréatites aiguës pendant l'étude. Le rapport clinique ne précise pas les caractéristiques de ces patients.

► **Qualité de vie**

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CS6 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : SF-36 et EQ-5D. Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, aucun résultat ne peut être retenu décrits dans la mesure où la qualité de vie était un critère exploratoire.

► **Tolérance**

Suite à la survenue de 2 cas graves de thrombocytopénies (grade 4) des règles d'adaptation de dose et d'arrêt de traitement ont été spécifiés en fonction de la numération plaquettaire (cf. annexe 1) et ont fait l'objet d'un amendement au protocole. A noter que le mécanisme d'action de ces thrombocytopénies est insuffisamment expliqué et qu'il n'a pas été possible d'identifier les patients les plus à risque. Le profil de tolérance de cette spécialité nécessite un suivi de la numération plaquettaire pour adapter le traitement et prévenir la survenue de thrombocytopénies.

Dans l'étude de phase III, l'exposition moyenne au traitement était de 267 jours dans le groupe volanesorsen et de 352 jours dans le groupe placebo.

Dans le groupe volanesorsen, 97% des patients ont rapporté un total de 985 évènements indésirables. Dans le groupe placebo, 94 % des patients ont rapporté un total de 227 évènements indésirables.

Dans le groupe volanesorsen, 7 événements indésirables graves ont été rapportés dont 4 effets indésirables graves, considérés comme reliés au traitement : thrombocytopénie (n =2), fatigue (n=1) et douleur musculo squelettique (n=1).

Aucun effet indésirable grave relié au traitement n'a été rapporté dans le groupe placebo mais 5 événements indésirables graves ont été rapportés dans ce groupe.

Pour 27 % des patients du groupe volanesorsen, la survenue d'évènements indésirables a été à l'origine d'un arrêt du traitement : thrombocytopénie (n = 2), diminution de la numération plaquettaire (n = 3), fatigue importante (n = 1), réaction au site d'injection et fatigue (n = 1), frissons et hyperhidrose (n = 1) et érythème étendu (n = 1).

Dans le groupe placebo, aucun patient n'a arrêté le traitement suite à des évènements indésirables. Les principaux événements indésirables d'intérêt ont été :

- la diminution de la numération plaquettaire, observée chez 30 % des patients dans le groupe volanesorsen, et 1 patient du groupe placebo.
- les réactions locales au site d'injection avec un total de 27 (82 %) patients du groupe volanesorsen pour lesquels ont été rapporté en particulier des érythèmes au site d'injection (76 % des patients) et des douleurs au site d'injection (46 % des patients). Dans le groupe placebo, 5 (15 %) patients ont présenté des réactions au site d'injection, celles survenues chez plus de 5 % des patients étaient des douleurs et des gonflements.

Concernant l'immunogénicité, dans la population de tolérance, 30,3 % des patients du groupe volanesorsen avait développé des anticorps dirigés contre le volanesorsen et 1 patient sur 33 dans le groupe placebo. Le patient du groupe placebo était déjà positif à l'inclusion dans l'étude et dans le groupe volanesorsen, la durée médiane avant d'être positif était de 179 jours, avec un pic de titration au bout de 400 jours.

L'étude de suivi de 52 semaines est toujours en cours. A la date d'analyse intermédiaire, chez 29 patients inclus, dont 11 patients précédemment traités par volanesorsen dans l'étude CS6 et 18 patients naïf de traitement (17 issus du groupe placebo dans l'étude CS6, et 1 patient issu de l'étude CS16) aucun autre élément pertinent sur la tolérance n'a été mis en évidence.

► Discussion

L'étude de phase III, a conclu à une supériorité du volanesorsen par rapport au placebo sur la base de la diminution du taux de triglycéridémie à 3 mois avec une différence de - 94,1 % en faveur de volanesorsen.

La portée de ces résultats est limitée par les éléments suivants.

Le critère de jugement principal sur la diminution du taux de triglycéridémie est un critère de jugement intermédiaire, alors qu'un critère clinique aurait été plus pertinent, notamment la survenue d'un épisode de pancréatite aiguë ; les résultats disponibles sur ce critère proviennent en effet :

- D'un critère combiné (survenue d'un épisode de pancréatite aiguë et douleurs abdominales modérées à sévères) inclus dans l'analyse hiérarchisé après un 4ème critère non significatif ce qui ne permet pas de considérer les résultats du test obtenus,
- D'un critère exploratoire spécifiquement sur la survenue d'un épisode de pancréatite aiguë, non inclus dans l'analyse hiérarchisé.

A noter que le nombre de patients et la durée d'étude n'était pas suffisant pour mettre en évidence une différence significative sur cet effet qui reste rare.

Par ailleurs, des résultats exploratoires issus d'une analyse non prévue au protocole a été réalisée chez les patients ayant eu plus de 2 pancréatites dans les 5 ans précédents l'inclusion dans l'étude. Aucune donnée exploitable sur la survenue d'épisodes de pancréatite aiguë chez les patients sans antécédent de pancréatite aiguë n'est disponible dans l'étude (un seul patient concerné).

L'efficacité sur la diminution du taux de triglycéridémie (critère principal) a été démontrée avec une quantité d'effet majeure de - 94,1 % en faveur de volanesorsen au bout de 3 mois. Cependant, bien que la démonstration de l'efficacité persiste à 6 et 12 mois, la quantité d'effet est moins importante

au fil du temps pour un traitement qui doit être utilisé au long cours ; des données d'efficacité à moyen et long terme dans cette maladie chronique sont attendues.

Il est important de noter que le schéma posologique de l'étude CS6 prévoyait une administration de 285 mg par semaine, ce qui est supérieur à la posologie de l'AMM, qui prévoit 1 injection par semaine pendant 3 mois, puis une injection toutes les 2 semaines. Il existe donc une incertitude sur le maintien de la quantité d'effet en conditions réelles d'utilisation étant donné la posologie diminuée chez tous les patients.

En termes de tolérance, cette spécialité nécessite un suivi de la numération plaquettaire à minima toutes les 2 semaines pour adapter le traitement et prévenir la survenue de thrombocytopenies. Le mécanisme d'action de ces thrombocytopenies est insuffisamment expliqué et il n'a pas été possible d'identifier les patients les plus à risque. Cette surveillance rapprochée et ce risque de thrombocytopenie est susceptible d'impacter l'organisation des soins et la qualité de vie. Par ailleurs, comme pour tous les autres anti-nucléotides antisens, un effet d'accumulation rénal et hépatique est possible.

La qualité de vie ayant été un critère exploratoire, il n'est pas possible de conclure sur cet aspect important de la maladie.

Pour rappel, WAYLIVRA (volanesorsen) ne peut être prescrit que chez les patients ayant un SHCF génétiquement confirmé, conformément à son AMM. Néanmoins, la Commission a évoqué l'opportunité d'une confirmation biologique sur l'activité de la lipoprotéine lipase, dans certaines formes d'hyperchylomicronémie, notamment polygéniques.

Compte tenu :

- des données d'efficacité sur l'hypertriglycéridémie au regard du lien de corrélation suggéré entre la baisse de la triglycéridémie et la diminution de fréquence des pancréatites,
- des résultats exploratoires sur la survenue d'épisodes de pancréatite aiguë chez les patients avec antécédents de pancréatite aiguë, en prenant en compte que dans l'histoire naturelle de la maladie, les patients ayant déjà eu des pancréatites sont plus à risque d'avoir à nouveau une pancréatite aiguë,
- des données de tolérance avec le risque de thrombocytopenies et des limites en termes de transposabilité des résultats,

il est attendu un impact de WAYLIVRA sur la morbi-mortalité uniquement chez les patients avec antécédent de pancréatite aiguë.

En conséquence, WAYLIVRA apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert.

07.5 Programme d'études

L'AMM de WAYLIVRA (volanesorsen) est conditionnée à l'obligation de réaliser une étude de sécurité (PASS) non interventionnelle. Il s'agit de réaliser un registre des patients recevant WAYLIVRA pour évaluer la tolérance notamment en termes de thrombocytopenie et de saignements (y compris la fréquence, gravité et les conséquences) chez les patients ayant un SHCF et évaluer l'adhérence au suivi de la numération plaquettaire et le respect des règles d'ajustements de posologie.

Les résultats sont attendus pour 2026.

L'étude de suivi CS7 est toujours en cours avec un rapport final attendu pour juin 2020.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement du syndrome d'hyperchylomicronémie familial repose actuellement sur un régime pauvre en graisses avec 15 à 20 g de graisse par jour, soit 10 à 15 % de la ration calorique, à comparer à un apport d'au moins 40 % dans une alimentation normale, à vie¹². L'objectif de ce régime est de maintenir le taux de triglycérides < 1000 mg/dL notamment pour limiter le risque de survenue des pancréatites aiguës. Sur la base de 2 études de cohorte d'environ 5000 et 30 000 patients avec hypertriglycéridémie sévère, il a été suggéré que le risque de pancréatite aiguë augmente d'environ 3 à 4 % à chaque augmentation de 100 mg/dL de triglycérides au-delà de 1000 mg/dL^{8,9}.

Les fibrates et omega-3 utilisés dans d'autres dyslipidémies ont une efficacité marginale chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial¹¹.

Place de WAYLIVRA (volanesorsen) dans la stratégie thérapeutique :

Sur la base :

- des données obtenues dans l'étude clinique, à savoir une efficacité sur l'hypertriglycéridémie, des résultats exploratoires sur la survenue d'épisodes de pancréatite aiguë chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë,
- de l'histoire naturelle de la maladie, en prenant en compte que les patients ayant déjà eu des pancréatites sont plus à risque d'avoir à nouveau une pancréatite aiguë,
- du lien de corrélation suggéré entre la baisse de la triglycéridémie et la diminution de fréquence des pancréatites,
- des données de tolérance,

la Commission considère que :

- WAYLIVRA (volanesorsen) est un traitement de première intention chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, et avec un antécédent de pancréatite aiguë ;
- sans antécédent de pancréatite aiguë, WAYLIVRA n'a pas de place dans la prise en charge du syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respecté, notamment concernant les règles d'arrêt et d'adaptation posologie selon la numération plaquettaire qui doit être étroitement surveillé pour limiter le risque lié aux thrombopénies identifié dans l'étude de phase III et mentionné comme risque important identifié dans le plan de gestion des risques.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Le syndrome d'hyperchylomicronémie familiale est une maladie rare et grave, entraînant une dégradation de la qualité de vie et qui a des conséquences en termes de morbidité et mortalité liées principalement à la fréquence et la sévérité des pancréatites aiguës.

► WAYLIVRA (volanesorsen) est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- modéré chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, et avec un antécédent de pancréatite aiguë, compte tenu des résultats d'efficacité sur l'hypertriglycémie, des résultats exploratoires sur la survenue d'épisodes de pancréatite aiguë chez les patients ayant eu des antécédents de pancréatite aiguë, en prenant en compte que dans l'histoire naturelle de la maladie, les patients ayant déjà eu des pancréatites sont plus à risque d'avoir à nouveau une pancréatite aiguë, et du lien de corrélation suggéré entre la baisse de la triglycémie et la diminution de fréquence des pancréatites ;
- mal établi, compte tenu de l'absence de donnée exploitable sur la survenue d'épisodes de pancréatite aiguë chez les patients sans antécédent de pancréatite aiguë (1 patient dans l'étude), en l'absence de donnée sans antécédent de pancréatite aiguë, WAYLIVRA n'a pas de place dans la prise en charge du syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé.

► Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques. La prise en charge repose uniquement sur un régime pauvre en graisse (10 à 20 % de la ration calorique) à vie.

► Sur la base des données obtenues dans l'étude clinique, à savoir une efficacité sur l'hypertriglycémie, des résultats exploratoires sur la survenue d'épisodes de pancréatite aiguë chez les patients ayant eu des antécédents de pancréatite aiguë, en prenant en compte que dans l'histoire naturelle de la maladie, les patients ayant déjà eu des pancréatites sont plus à risque d'avoir à nouveau une pancréatite aiguë, et compte tenu du lien de corrélation suggéré entre la baisse de la triglycémie et la diminution de fréquence des pancréatites et des données de tolérance, la Commission considère que :

- WAYLIVRA (volanesorsen) est un traitement de première intention chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, et avec un antécédent de pancréatite aiguë.
- sans antécédent de pancréatite aiguë, WAYLIVRA n'a pas de place dans la prise en charge du syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la prévalence du SHCF de 1 / 100 000 habitants,
- du besoin médical non couvert,
- de l'absence de démonstration robuste d'une efficacité sur un critère clinique pertinent (réduction des pancréatites ou d'autres comorbidités associées à cette hypertriglycémie majeure)
- de l'absence d'impact attendu sur la qualité de vie, faute de donnée,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,
- de la réponse partielle au besoin identifié,

WAYLIVRA 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 WAYLIVRA est :

- important chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, avec un antécédent de pancréatite aiguë pour qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante.
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, sans antécédent de pancréatite aiguë pour qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante.

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 chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, chez des patients avec un antécédent de pancréatite aiguë pour qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante, et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial génétiquement confirmé, chez des patients sans antécédent de pancréatite aiguë pour qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante, et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Patients ayant un SHCF génétiquement confirmé et avec antécédent de pancréatite

Compte tenu :

- de la réalisation d'une étude de phase III, multicentrique, de supériorité, en double aveugle, randomisée versus placebo,
- de la démonstration de l'efficacité du volanesorsen sur la base de la réduction de 94,1 % du taux de triglycérides à jeun à 3 mois (critère intermédiaire biologique), par rapport au placebo, avec une démonstration de l'efficacité qui persiste à 6 et 12 mois bien que la quantité d'effet soit moins importante au fil du temps,
- des résultats seulement exploratoires chez un petit nombre de patients avec antécédent de pancréatite aiguë, sur la survenue d'épisodes de pancréatite aiguë, critère plus pertinent,
- du besoin médical non couvert dans cette maladie rare, et prenant en compte que dans l'histoire naturelle de la maladie, les patients ayant déjà eu des pancréatites sont plus à risque d'avoir à nouveau une pancréatite aiguë,

la Commission considère que WAYLIVRA (volanesorsen) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge actuelle du SHCF.

9.2.2 Patients ayant un SHCF sans antécédent de pancréatite

Sans objet.

09.3 Population cible

La population cible de WAYLIVRA (volanesorsen) correspond aux patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (SHCF) génétiquement confirmé, avec antécédent de pancréatite aiguë, pour lesquels la réponse aux mesures diététiques et à un traitement de réduction des triglycérides a été insuffisante.

Aucune étude épidémiologique française permettant d'estimer la prévalence du SHCF n'a été retrouvée.

Selon les données des cahiers d'Orphanet³ et le site Orphanet, la prévalence de la SHCF serait de 1 à 10 / 1 000 000. En considérant ces données et après extrapolation à la population française adulte en 2019²⁰, le nombre de patients français ayant un SHCF serait compris entre 50 et 500 patients.

Il n'existe pas de données permettant d'estimer la proportion de patients diagnostiqués génétiquement ni d'estimer la proportion de patients avec antécédent de pancréatite aiguë avec une réponse insuffisante aux mesures diététiques et au traitement de réduction des triglycérides. D'après avis d'expert, environ 60 à 100 patients sont diagnostiqués comme ayant un SHCF et la moitié aurait déjà eu une pancréatite.

La population cible de WAYLIVRA (volanesorsen) est estimée au maximum à 50 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Autres demandes

La décision d'instauration de traitement par WAYLIVRA (volanesorsen) devra être prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence des maladies rares du pancréas (PaRaDis), ou à défaut au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire émanant de la NSFA (Nouvelle Société Française d'Athérosclérose) et ce compte tenu de la population spécifique susceptible de bénéficier de ce traitement au regard des données d'efficacité et du profil de tolérance, notamment concernant le risque de thrombopénie.

► Demandes de données

La Commission souhaite qu'un recueil de données observationnelles soit établi de manière prospective, pour l'ensemble des patients traités par WAYLIVRA (volanesorsen), en particulier concernant les données suivantes : les caractéristiques initiales de la maladie (critères biologique et clinique), le suivi des douleurs abdominales et des pancréatites (fréquence et intensité) et de tout autre critère clinique pertinent, et la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt ou de poursuite de traitement en plus des critères liés à la tolérance et aux thrombocytopénies).

Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration avec le centre de référence de maladie rare (PaRaDis) et la NSFA.

La Commission souhaite réévaluer la spécialité WAYLIVRA (volanesorsen) dans un délai de 3 ans avec l'ensemble des données disponibles à cette échéance.

²⁰ Données INSEE disponibles au 1^{er} janvier 2019

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 8 janvier 2020 Date d'adoption : 22 janvier 2020 Date d'examen des observations du laboratoire: 19 février 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>WAYLIVRA 285 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> B\1 seringue préremplie (CIP : 34009 301 819 6 6) B\4 seringues préremplies (CIP : 34009 301 819 7 3)
Demandeur	AKCEA THERAPEUTICS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 03/05/2019 AMM conditionnelle avec obligation de réaliser une étude de sécurité (PASS) non interventionnelle avec un registre des patients recevant WAYLIVRA pour évaluer la tolérance notamment en termes de thrombocytopenie et de saignements (y compris la fréquence, gravité et les conséquences) chez les patients ayant un SHCF et évaluer l'adhérence et le respect du suivi de la numération plaquettaire et des règles d'ajustements de posologie. L'AMM est accompagnée d'un PGR. ATU nominative puis ATU de cohorte du 30/04/2019 au 04/09/2019 avec un patient inclus.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (19/02/2014), Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition, hépato-gastro-entérologie, ou cardiologie. Renouvellement de la prescription limité aux spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition, hépato-gastro-entérologie, ou cardiologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C10 Médicaments modificateurs des lipides C10A Médicaments modificateurs des lipides, non associés C10AX Autres médicaments modificateurs de lipides.

Numération plaquettaire	Adaptation posologique	Surveillance
Valeurs normales >140 000/mm ³	Pas d'action	Surveillance toutes les 2 semaines.
100 000 - 140 000/mm ³	Pas d'action	Surveillance rapprochée : <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance une fois par semaine jusqu'à stabilisation de la numération plaquettaire (vérifié sur 3 valeurs consécutives et > 100 000/mm³)
75 000 - 100 000/mm ³	Réduction permanente de fréquence d'administration à 300 mg toutes les deux semaines ou réduction de la dose à 150 mg toutes les semaines.	Surveillance rapprochée : <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance une fois par semaine
50 000 - 75 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de survenue lors de l'utilisation de la posologie de 300 mg toutes les 2 semaines ou de 150 mg toutes les semaines, arrêter définitivement le traitement. • En cas de survenue lors de l'utilisation de la posologie de 300 mg par semaine, suspendre temporairement le traitement. Lorsque la numération plaquettaire est de nouveau supérieure à 100 000/mm³, reprise du traitement uniquement avec validation médicale du promoteur à une dose de 300 mg toutes les 2 semaines ou 150 mg par semaine. 	Surveillance rapprochée : <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance tous les 2-3 jours jusqu'à l'observation de 2 valeurs successives montrant une amélioration ; • Considérez l'arrêt de l'utilisation d'agents antiplaquettaires, d'AINS (anti-inflammatoire non stéroïdiens) ou d'anticoagulants.
25 000 - 50 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de survenue lors de l'utilisation de la posologie de 300 mg toutes les 2 semaines ou de 150 mg toutes les semaines, arrêter définitivement le traitement. • En cas de survenue lors de l'utilisation de la posologie de 300 mg par semaine, suspendre temporairement le traitement. Lorsque la numération plaquettaire est de nouveau supérieure à 100 000/mm³, reprise du traitement uniquement avec validation médicale du promoteur à une dose de 300 mg toutes les 2 semaines ou 150 mg par semaine. 	Surveillance rapprochée : <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance quotidienne jusqu'à l'observation de 2 valeurs successives montrant une amélioration, puis surveillance tous les 2-3 jours jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit stable. • Si possible, arrêt de l'utilisation d'agents antiplaquettaires, d'AINS, d'anticoagulants tant que la numération plaquettaire reste < 50 000/mm³
<25 000/mm ³	Arrêter définitivement le traitement.	Surveillance rapprochée : <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance quotidienne jusqu'à l'observation de 2 valeurs successives montrant une amélioration, puis surveillance tous les 2-3 jours jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit stable. • Un traitement par corticoïdes est recommandé * • Considérez l'hospitalisation et la consultation d'un hématologue • Si possible, arrêt de l'utilisation d'agents antiplaquettaires, d'AINS, d'anticoagulants tant que la numération plaquettaire reste < 50 000/mm³

*Note présente dans le CSR : « Le rétablissement de la numération plaquettaire peut être accéléré par l'administration de corticoïdes à forte dose. Les recommandations sur le traitement de la thrombocytopenie immunitaire (Provan D, Stasi R et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115:168-186) sont les suivantes :

- 40 mg/j de dexaméthasone pendant 4 jours toutes les 2 à 4 semaines pendant 1 à 4 cycles ;
- 0,5 à 2 mg/kg/j de prednis(ol)one pendant 2 à 4 semaines, puis diminution progressive ;
- ou 30 mg/kg/jour Methylprednisolone pendant 7 jours (remarque : peut nécessiter une continuité avec des corticoïdes oraux) »