



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

Icosapent ethyl
VAZKEPA 998 mg, capsule molle

Première évaluation

► L'essentiel

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

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

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Place du médicament

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

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

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

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

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« VAZKEPA est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients adultes traités par statine présentant un haut risque cardiovasculaire et un taux de triglycérides élevé (≥ 150 mg/dl), et <ul style="list-style-type: none"> - Une maladie cardiovasculaire établie, <u>ou</u> - Un diabète, et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire »
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par VAZKEPA (icosapent éthyl) pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires est : <ul style="list-style-type: none"> - IMPORTANT <u>uniquement</u> chez les patients adultes sous traitement par statine à dose maximale tolérée, à très haut risque cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) et présentant une hypertriglycéridémie modérément élevée (≥ 150 et < 500 mg/dL), - INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication incluant les patients avec une hypertriglycéridémie sévère (≥ 500 mg/dL) et ceux présentant un diabète et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire (prévention primaire).
ASMR	<u>Patients adultes sous traitement par statine à dose maximale tolérée, à très haut risque cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) et présentant une hypertriglycéridémie modérément élevée (≥ 150 et < 500 mg/dL) :</u> Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration dans l'étude REDUCE-IT de la supériorité de VAZKEPA (icosapent éthyl) par rapport au placebo, chez des patients sous statine, en termes de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné de morbi-mortalité et critères secondaires hiérarchisés), - le bénéfice modeste observé en termes de mortalité cardiovasculaire (différence absolue de 0,9%) et l'absence de bénéfice démontré en termes de mortalité totale, mais au regard : <ul style="list-style-type: none"> - des incertitudes sur les différences d'effet observées versus placebo, qui pourraient être biaisées en faveur de VAZKEPA (icosapent éthyl), en raison du choix du placebo (huile minérale de paraffine) dont l'impact délétère sur le risque d'événements cardiovasculaires ne peut être totalement écarté à ce jour, La Commission considère que VAZKEPA (icosapent éthyl) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge. <u>Autres situations cliniques</u> Sans objet.
ISP	VAZKEPA (icosapent éthyl) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	VAZKEPA (icosapent éthyl) est un traitement de 2 ^{ème} intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques, qui doit être réservé <u>uniquement</u> aux patients qui ont une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) et une hypertriglycéridémie modérément élevée (< 500 mg/dL), recevant déjà un traitement par statine à dose maximale tolérée. VAZKEPA (icosapent éthyl) ne doit pas être utilisé chez des patients recevant un traitement hypolipémiant incluant un anti-PCSK9 en plus d'une statine, association qui n'a pas été évaluée dans les études cliniques. Les données cliniques en association à l'ézétimibe sont limitées. La Commission considère que VAZKEPA (icosapent éthyl) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres populations de l'AMM, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients avec un diabète et un autre facteur de risque cardiovasculaire (prévention primaire), compte tenu du risque d'événements cardiovasculaires nettement inférieur chez ces patients en comparaison à ceux ayant une maladie cardiovasculaire (prévention secondaire), dans un contexte où il existe des incertitudes sur les quantités d'effet observées dans l'étude REDUCE-IT qui

	<p>pourraient être biaisées en faveur de VAZKEPA (icosapent éthyl) en raison du choix du placebo (huile minérale de paraffine), et des analyses exploratoires qui suggèrent un bénéfice moindre en prévention primaire qu'en prévention secondaire,</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients avec une hypertriglycémie sévère (≥ 500 mg/dL), faute de données cliniques. <p>La Commission rappelle que l'utilisation de VAZKEPA (icosapent éthyl) peut exposer à un risque accru de fibrillation auriculaire ou flutter, notamment d'épisodes nécessitant une hospitalisation, et de saignements. Conformément aux mises en garde mentionnées dans le RCP, une surveillance visant à identifier la survenue de ces effets indésirables, en particulier chez les patients présentant des antécédents de fibrillation ou flutter auriculaire et ceux prenant des agents antithrombotiques, devra être mise en place.</p>
Population cible	La population cible de VAZKEPA (icosapent éthyl) peut être estimée à environ 188 000 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de VAZKEPA (icosapent éthyl) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « VAZKEPA est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients adultes traités par statine présentant un haut risque cardiovasculaire et un taux de triglycérides élevé (≥ 150 mg/dl), et

- Une maladie cardiovasculaire établie, ou
- Un diabète, et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire ».

VAZKEPA (icosapent éthyl) a obtenu l'AMM le 26 mars 2021 dans cette indication par procédure centralisée.

L'icosapent éthyl est un ester éthylique stable de l'acide gras oméga-3 (esters éthyliques d'acide eicosapentaénoïque - EPA), obtenu à partir d'huile de poisson. La spécialité VAZKEPA (icosapent éthyl) est le seul médicament disponible en France à être composé à plus de 96 % d'EPA hautement purifié.

Actuellement aucun médicament à base d'oméga-3 n'est remboursé en prévention cardiovasculaire.

02 INDICATION

« VAZKEPA est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients adultes traités par statine présentant un haut risque cardiovasculaire et un taux de triglycérides élevé (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]), et

- une maladie cardiovasculaire établie, ou
- un diabète et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire.

Pour les détails, y compris les facteurs de risque cardiovasculaire, et les résultats de l'étude concernant les effets sur les événements cardiovasculaires, voir rubrique 5.1. ».

03 POSOLOGIE

« Posologie

La dose orale quotidienne recommandée est de 4 capsules, prise sous forme de deux capsules de 998 mg deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une prise, les patients doivent la prendre dès qu'ils s'en souviennent. Cependant, si une dose quotidienne est oubliée, la prochaine dose ne doit pas être doublée.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Insuffisance rénale

Aucune réduction de dose n'est recommandée.

Insuffisance hépatique

Aucune réduction de dose n'est recommandée.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'icosapent éthyl chez les enfants âgés de < 18 ans pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par statines présentant un haut

risque cardiovasculaire et un taux de triglycérides élevé et d'autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Mode d'administration

Voie orale.

VAZKEPA doit être pris pendant ou après un repas.

Afin d'assurer que la dose totale prévue est reçue, les patients doivent être informés d'avaler les capsules entières sans les casser, les écraser, les dissoudre ou les mâcher.»

04 BESOIN MEDICAL^{1,2,3}

Les maladies cardiovasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie et les dyslipidémies peuvent entraîner des complications cérébro- ou cardiovasculaires et conduire au décès des patients. Les maladies cardiovasculaires demeurent une des principales causes de morbidité et de mortalité, malgré l'amélioration de leur prise en charge.

D'après les recommandations européennes dans les dyslipidémies de 2019, l'abaissement du LDL-C représente la cible principale de la réduction du risque cardiovasculaire et mérite donc une attention particulière dans l'évaluation des mesures relatives au mode de vie. La prise en charge de la cholestérolémie chez ces patients repose en première intention sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation des graisses, exercice physique), la prise en charge des autres facteurs de risques cardiovasculaires (tabac, HTA, diabète...) et l'instauration précoce d'un traitement par une statine de forte intensité, sauf contre-indication, après l'événement de SCA et ce quel que soit le taux de LDL-c du patient. Si l'objectif de LDL-c n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine, il est préconisé d'associer l'ézétimibe à une statine. En cas de non atteinte du LDL-c cible malgré une statine à dose maximale tolérée et/ou ézétimibe, les inhibiteurs de PCSK9 peuvent être proposés en addition au traitement hypolipémiant (2^{ème} ou 3^{ème} intention).

Les hypertriglycéridémies constituent un facteur de risque majeur d'athérosclérose impliqué dans la survenue des maladies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies périphériques, etc.), deuxième cause de mortalité en France. Elles sont souvent associées aux facteurs comportementaux (tabagisme, sédentarité, obésité, alimentation déséquilibrée, alcool, stress, etc.).

La prévalence de l'hypertriglycéridémie (> 150 mg/dL) en Europe est estimée à 29,6 %⁴. L'hypertriglycéridémie sévère est rare et est également associée à un risque accru de pancréatite.

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

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

En cas de maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire), le RCV est d'emblée considéré très élevé (cf. Tableau 1)².

¹ Santé Publique France. Maladies cardiovasculaires et accident vasculaire cérébral. juin 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral>.

² Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020 ; 41 : 111–88.

³ Béliard S, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. Diabetes Metab. 2016. Groupe de travail commissionné par la Société Française D'endocrinologie (SFE), la Société Francophone du Diabète (SFD) et la Nouvelle Société Française D'athérosclérose (NSFA).

⁴ EMA. [EPAR de VAZKEPA](#). 28 janvier 2021.

Les populations concernées par l'indication de l'AMM de VAZKEPA (icosapent éthyl) sont en gras dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Catégories de risque cardiovasculaire selon les recommandations européennes de 2019

Haut RCV	Très haut RCV
<ul style="list-style-type: none"> - 1 FR particulièrement élevé (cholestérol total > 3,10 g/L ; LDL-c > 1,90 g/L ou PA ≥ 180/110 mmHg). - Diabète sans atteinte d'un organe cible avec une durée ≥ 10 ans ou avec un autre FR. - Insuffisance rénale chronique modérée (DFG compris entre 30 et 59 mL/min/1,73 m²). - Hypercholestérolémie familiale sans autre FR majeur. - 5% ≤ SCORE calculé < 10 %. 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse documentée. - Diabète avec atteinte d'un organe cible ou ≥ 3 FR majeurs, ou début précoce d'un diabète de type 1 de longue durée (> 20 ans). - Insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m²). - Hypercholestérolémie familiale avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou avec un autre FR majeur. - SCORE calculé ≥ 10 %.

DFG : débit de filtration glomérulaire ; FR : facteur de risque ; PA : Pression artérielle

► Prise en charge

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

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

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

D'après le Consensus français de 2016³, **chez les patients à haut et très haut RCV atteints d'une hypertriglycéridémie modérée (taux de TG ≥ 200 mg/dL et < 500 mg/dL)** malgré les mesures hygiéno-diététiques, l'objectif principal du traitement est de contrôler le taux de LDL-c pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires. Ainsi :

- en cas de dyslipidémie mixte avec un taux de LDL-c non contrôlé, les statines sont recommandées en première intention. En cas d'atteinte de l'objectif de LDL-c sous statine, un fibrate peut être associé si les taux de triglycérides restent élevés (TG ≥ 200 mg/dL et < 500 mg/dL) et le taux de HDL-c bas. En cas de non atteinte de l'objectif de LDL-c sous statine, la priorité est de réduire le LDL-c en associant de l'ézétimibe à la statine.
- en cas de LDL-c contrôlé sous mesures hygiéno-diététiques, un fibrate peut être envisagé en première intention pour réduire le taux de triglycérides chez les patients avec un taux de HDL-c bas.

Ainsi, dans les dyslipidémies mixtes comportant une hypertriglycéridémie modérée (entre 200 et 500 mg/dL), un fibrate est envisageable chez les patients avec un LDL-cholestérol à l'objectif sous mesures hygiéno-diététiques et/ou statine, qu'à deux autres conditions simultanément nécessaires :

- un HDL-cholestérol bas (≤ 0,4 g/L)
- un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé.

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

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

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

D'après les **recommandations européennes de 2019² sur la prise en charge des dyslipidémies**, les recommandations chez les patients ayant une hypertriglycéridémie sont les suivantes :

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

Chez les patients atteints d'une **hypertriglycéridémie sévère** malgré les mesures hygiéno-diététiques, les fibrates doivent être instaurés, avec des acides gras oméga-3 (2 à 4 g/jour) comme traitement d'appoint.

D'après les **recommandations européennes de 2021⁵ sur la prévention des maladies cardiovasculaires**, les recommandations chez les patients ayant une hypertriglycéridémie sont les suivantes :

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

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

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

Le besoin médical pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients adultes traités par statine présentant un haut risque cardiovasculaire et un taux de triglycérides élevé (\geq 150 mg/dl) est actuellement non couvert. Ainsi, il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés et sans interaction avec les statines dans cette population.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de VAZKEPA (icosapent éthyl) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en association aux statines dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes présentant un haut RCV et une hypertriglycéridémie (prévention primaire ou secondaire).

05.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre médicament spécifiquement indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients adultes sous statine présentant un haut RCV et une hypertriglycéridémie que ce soit en prévention primaire ou secondaire.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

A noter que des compléments alimentaires à base d'acides gras oméga 3 dont l'EPA, seul ou en association et à des posologies très variables, sont également disponibles. Ces compléments alimentaires, qui n'ont pas le statut de médicament, ne sont pas remboursés.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de VAZKEPA (icosapent éthyl) dans l'indication de l'AMM.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité VAZKEPA (icosapent ethyl) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé restreint : "VASCEPA (icosapent ethyl) is indicated as an adjunct to **maximally tolerated statin** therapy **to reduce the risk of myocardial infarction, stroke, coronary revascularization, and unstable angina requiring hospitalization** in adult patients with elevated triglyceride levels (≥ 150 mg/dl) and

- Established cardiovascular disease or
- Diabetes mellitus **and 2 or more** additional risk factors for cardiovascular disease".

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, VAZKEPA n'est pas encore pris en charge dans l'Union Européenne.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours (dépôt 07/2021)	
Allemagne	En cours (dépôt 08/2021)	
Pays-Bas	-	
Belgique	-	
Espagne	-	
Italie	En cours (dépôt 05/2021)	

Au Canada, la CADTH⁶ a rendu un avis favorable pour la prise en charge de VAZKEPA (icosapent éthyl) selon les conditions suivantes :

1. Patients âgés de 45 ans et plus présentant une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire).
2. Les patients doivent avoir un taux de triglycérides à jeun égal ou supérieur à 1,7 mmol/L et inférieur à 5,6 mmol/L (150 mg/dL à 500 mg/dL) à l'instauration, mesuré dans les trois mois précédant le début du traitement par icosapent éthyl.
3. Les patients doivent avoir un taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-c) supérieur à 1,0 mmol/L et inférieur à 2,6 mmol/L (40 mg/dL à 100 mg/dL) à l'instauration du traitement et recevoir un traitement à dose maximale tolérée de statine, visant à atteindre un taux de LDL-c inférieur à 2 mmol/L (77 mg/dL), pendant au moins quatre semaines.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de VAZKEPA (icosapent éthyl) repose sur une étude pivot de phase IIIb (REDUCE-IT)⁷, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'icosapent éthyl en termes de morbi-mortalité chez 8 179 patients adultes à haut RCV (diabète + autre(s) facteur(s) de risque - prévention primaire) ou présentant une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire), atteints d'une hypertriglycéridémie modérément élevée avec un taux de LDL-c contrôlé par une statine.

07.1 Efficacité : étude REDUCE-IT

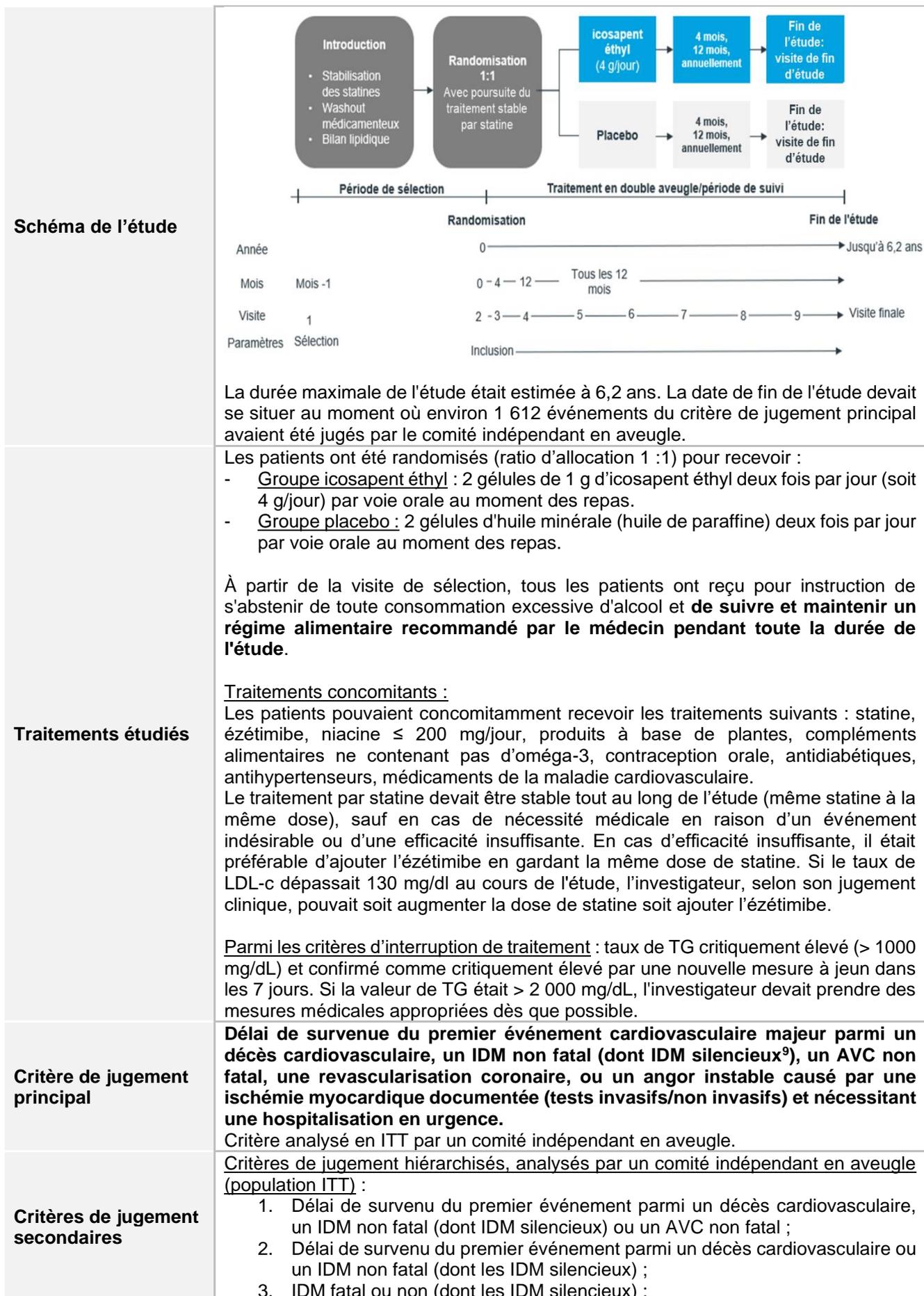
Référence	Etude REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial) Bhatt DL et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019 ;380 :11-22.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01492361
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'icosapent éthyl versus placebo en termes de prévention des événements cardiovasculaires chez des patients atteints d'une hypertriglycéridémie modérément élevée avec un taux de LDL-c contrôlé sous statine , et présentant une maladie cardiovasculaire établie ou étant à haut RCV .
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. Etude stratifiée sur : <ul style="list-style-type: none"> - la région géographique (Occident / Europe de l'Est / Asie Pacifique), - la catégorie de RCV (prévention secondaire [catégorie 1] / prévention primaire à haut risque [catégorie 2]) - et sur l'utilisation d'ézétimibe (oui / non) à l'inclusion.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 21/11/2011 – 30/06/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale (analyse finale) : 06/09/2018 Etude conduite dans 473 centres dans 11 pays (Europe : uniquement aux Pays-Bas, aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	- Taux de TG ≥ 135 mg/dl ou ≥ 200 mg/dl ⁸ et < 500 mg/dl ;

⁶ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

⁷ Bhatt DL et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019 ;380 :11-22.

⁸ La version originale du protocole mentionnait une limite inférieure du taux de TG à jeun admissible de ≥ 135 mg/dL, reflétant une tolérance de 10 % en raison de la variabilité des taux de TG, et d'un taux cible inférieur de TG à jeun admissible de ≥ 150 mg/dL. L'amendement 1 du protocole (16 mai 2013) a augmenté la limite inférieure du taux de TG à jeun à ≥ 200 mg/dL, pour augmenter le recrutement de patients avec des taux de TG ≥ 200 mg/dL.

	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de LDL-c sous statine (> 40 mg/dl et ≤ 100 mg/dl), en association ou non avec l'ézétimibe, depuis au moins 4 semaines avant la randomisation ; - Patients présentant une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) ou à haut RCV (prévention primaire) : <ul style="list-style-type: none"> o Prévention secondaire (catégorie 1) : patients âgés ≥ 45 ans présentant au moins une des maladies cardiovasculaires suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Maladie coronarienne documentée, ▪ Maladie cérébrovasculaire ou carotidienne documentée, ▪ Maladie artérielle périphérique documentée. o Prévention primaire à haut RCV (catégorie 2) : patients âgés ≥ 50 ans atteints d'un diabète (type 1 ou 2) nécessitant un traitement médicamenteux, et présentant au moins un des facteurs de RCV suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Homme ≥ 55 ans ou femme ≥ 65 ans, ▪ Fumeur actif ou ayant arrêté dans les 3 mois précédant l'inclusion, ▪ Hypertension artérielle ou sous traitement antihypertenseur, ▪ Taux de HDL-c ≤ 40 mg/dl pour les hommes et ≤ 50 mg/dl pour les femmes, ▪ hsCRP $> 3,0$ mg/L, ▪ Insuffisance rénale modérée (CICr > 30 et < 60 mL/min), ▪ Rétinopathie, ▪ Micro- ou macroalbuminurie, ▪ Index de pression systolique $< 0,9$ sans symptôme de claudication intermittente. - Patient acceptant de suivre et maintenir un régime alimentaire recommandé par le médecin pendant toute la durée de l'étude ; - Femmes non enceintes, non allaitantes, sans intention de grossesse pendant l'étude ; - Femmes en âge de procréer : test de grossesse urinaire négatif avant la randomisation + méthode acceptable de contraception.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance cardiaque sévère (classe NYHA IV) ; - Pathologie mortelle (autre que CV) avec une espérance de vie ≤ 2 ans ; - Maladie hépatique sévère active ; - Dialyse péritonéale ou hémodialyse en cas d'insuffisance rénale ou CICr < 30 mL/min ; - Hémoglobine glyquée > 10 % ; - Hypertension artérielle mal contrôlée (PAS ≥ 200 mmHg ou PAD ≥ 100 mmHg) ; - Intervention coronarienne ou chirurgicale majeure non cardiaque programmée ; - Déficience familiale connue en lipoprotéine lipase, en apolipoprotéine C-II ou dysbêtalipoprotéïnémie familiale ; - Syndrome de malabsorption et/ou diarrhée chronique ; - Consommation de médicaments ou compléments alimentaires modifiant le métabolisme lipidique autres que ceux à l'étude : niacine > 200 mg/jour, fibrates, oméga-3 (dont EPA et DHA), chélateurs des acides biliaires, compléments alimentaires (huiles de graines de lin, de poissons, de krill ou d'algues) à base d'oméga-3 au cours des 28 jours précédant la sélection ; - Traitement par tamoxifène, estrogène, progestérone, hormones thyroïdiennes, corticostéroïdes systémiques, inhibiteurs de protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et antihypertenseurs à doses non stables depuis au moins 28 jours précédant le bilan lipidique pendant la sélection - Inhibiteurs des PCSK9, cyclophosphamide, rétinoïdes systémiques



⁹ Des électrocardiogrammes ont été réalisés annuellement pour la détection des IDM silencieux.

	<ol style="list-style-type: none"> 4. Revascularisation coronaire non éleative ; 5. Décès cardiovasculaire ; 6. Angor instable causé par une ischémie myocardique, documentée par des tests invasifs et non invasifs, et nécessitant une hospitalisation en urgence ; 7. AVC fatal ou non ; 8. Délai de survenu du premier événement parmi la mortalité totale, un IDM non fatal (dont IDM silencieux) ou un AVC non fatal ; 9. Mortalité totale.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin d'observer environ 1 612 événements du critère de jugement principal, avec un HR de 0,85 entre les deux groupes de traitement, un taux annuel d'événements attendu dans le groupe contrôle de 5,2 %, une puissance de 90 % et un risque alpha de 5 %, le nombre de sujets à randomiser a été évalué à 7 990.</p> <p>Environ 70 % des patients randomisés prévus devaient appartenir à la catégorie de risque cardiovasculaire 1, et 30 % à la catégorie 2.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyses intermédiaires</u> Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole lorsqu'environ 60 % et 80 % du nombre total cible d'événements du critère de jugement principal étaient atteints. Les valeurs du risque α bilatéral pour les deux analyses ont été déterminées avec l'utilisation des limites d'O'Brien-Fleming, générées à l'aide de la fonction <i>alpha-spending</i> de Lan-DeMets) : 0,0071 pour la première analyse et 0,0177 pour la seconde analyse. La poursuite de l'étude a été recommandée à la suite de ces deux analyses intermédiaires.</p> <p><u>Analyses finales</u> Les estimations de Kaplan-Meier ont été utilisées pour analyser le délai de survenue du premier événement du critère de jugement principal. Le test du log-rank, stratifié sur les variables de stratification lors de la randomisation a été utilisé pour comparer le temps écoulé avant l'événement entre les groupes de traitement. Le rapport de risque comparant les deux groupes de traitement ainsi que l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été calculés à partir d'un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié. Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été analysés avec les mêmes méthodes que celles décrites pour le critère de jugement principal.</p> <p>Le risque alpha bilatéral pour l'analyse finale du critère de jugement principal a été ajusté à 0,0437 pour tenir compte des deux analyses intermédiaires. Une procédure séquentielle hiérarchique a été utilisée pour analyser les critères de jugements secondaires, avec un risque alpha bilatéral de 0,0437. En cas de résultat non significatif, la séquence hiérarchique était arrêtée.</p> <p>Pour les mesures exploratoires des lipides, le test de la somme des rangs de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les deux groupes de traitement sur le pourcentage de variation par rapport à la ligne de base. Les médianes des différences et les IC95 % ont été estimées avec la méthode de Hodges-Lehman.</p> <p>Les critères de jugement tertiaires ont été analysés sans méthode d'ajustement du risque alpha ; les résultats ne seront donc pas présentés dans l'avis car considérés comme exploratoires.</p> <p>L'analyse de la tolérance a été descriptive.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT : patients randomisés. L'évaluation de l'efficacité a été effectuée dans cette population. - Population ITT modifié : patients randomisés dont le traitement alloué a été administré après la randomisation. - Population <i>per-protocol</i> : patients de la population ITTm, sans déviation majeure du protocole, ayant une observance au traitement ≥ 80 % et ayant pris le traitement alloué pendant au moins 90 jours. - Population de tolérance : patients randomisés. Les analyses de tolérance ont été réalisées dans cette population. <p><u>Principaux amendements au protocole :</u></p>

- Amendement 1 du 16/05/2013 :
 - o augmentation de la limite inférieure autorisée du taux de TG de 135 mg/dl à 200 mg/dl, sans autorisation d'écart ;
 - o clarification de la cause de l'angor instable (ischémie myocardique documentée par des tests invasifs et non invasifs et hospitalisation urgente requise) ;
 - o acceptation des patients de suivre le régime alimentaire recommandé par leur médecin et de le maintenir pendant toute la durée de l'étude ;
 - o clarification de la maladie cardiovasculaire multi-vaisseaux (sténose ≥ 50 % dans au moins deux artères coronaires épicaardiques majeures, avec ou sans antécédent de revascularisation) ;
 - o ajout de critères d'exclusion (syndrome de malabsorption, diarrhée chronique, niacine, fibrate).
- Amendement 2 du 08/07/2016 :
 - o désignation du MACE 3 comme critère secondaire clé hiérarchisé et réorganisation des critères de jugement secondaires ;
 - o ajout d'une analyse intermédiaire après survenue de 80 % des événements du critère de jugement principal ;
 - o exclusion des patients ayant utilisé des inhibiteurs de PCSK9 pendant la période de sélection et/ou ayant prévu de les utiliser pendant les périodes de traitement/de suivi de l'étude ;
 - o disposition du protocole autorisant à recruter de nouveaux patients si le nombre d'événements était insuffisant et incompatible avec les hypothèses initiales et augmentation de la durée de l'essai d'environ 4,2 ans à environ 6,5 ans.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 8 179 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) : 4 089 dans le groupe icosapent éthyl et 4 090 dans le groupe placebo. Tous les patients ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (population de tolérance).

Parmi ces patients, 89,4% ont terminé l'étude : 90,1% dans le groupe icosapent éthyl et 88,8% dans le groupe placebo.

La population Per Protocol (PP) incluait 81,4% des patients de la population ITT (n=3360 dans le groupe icosapent éthyl et n= 3299 dans le groupe placebo).

Près de 10,6% des patients ont arrêté prématurément l'étude (9,9% soit n=405/3827 dans le groupe icosapent éthyl et 11,2% soit n=460/3828 dans le groupe placebo), dont 9,6% avant d'avoir un événement confirmé du critère de jugement principal. Les principaux motifs d'arrêt ont été le retrait du consentement par le patient (6,9% des patients du groupe icosapent éthyl et 7,3% du groupe placebo) et la perte de vue (respectivement 1,5% et 2,2% des patients).

Une déviation majeure au protocole a été rapportée par 17,2 % des patients, avec notamment une observance globale au traitement < 80 %.

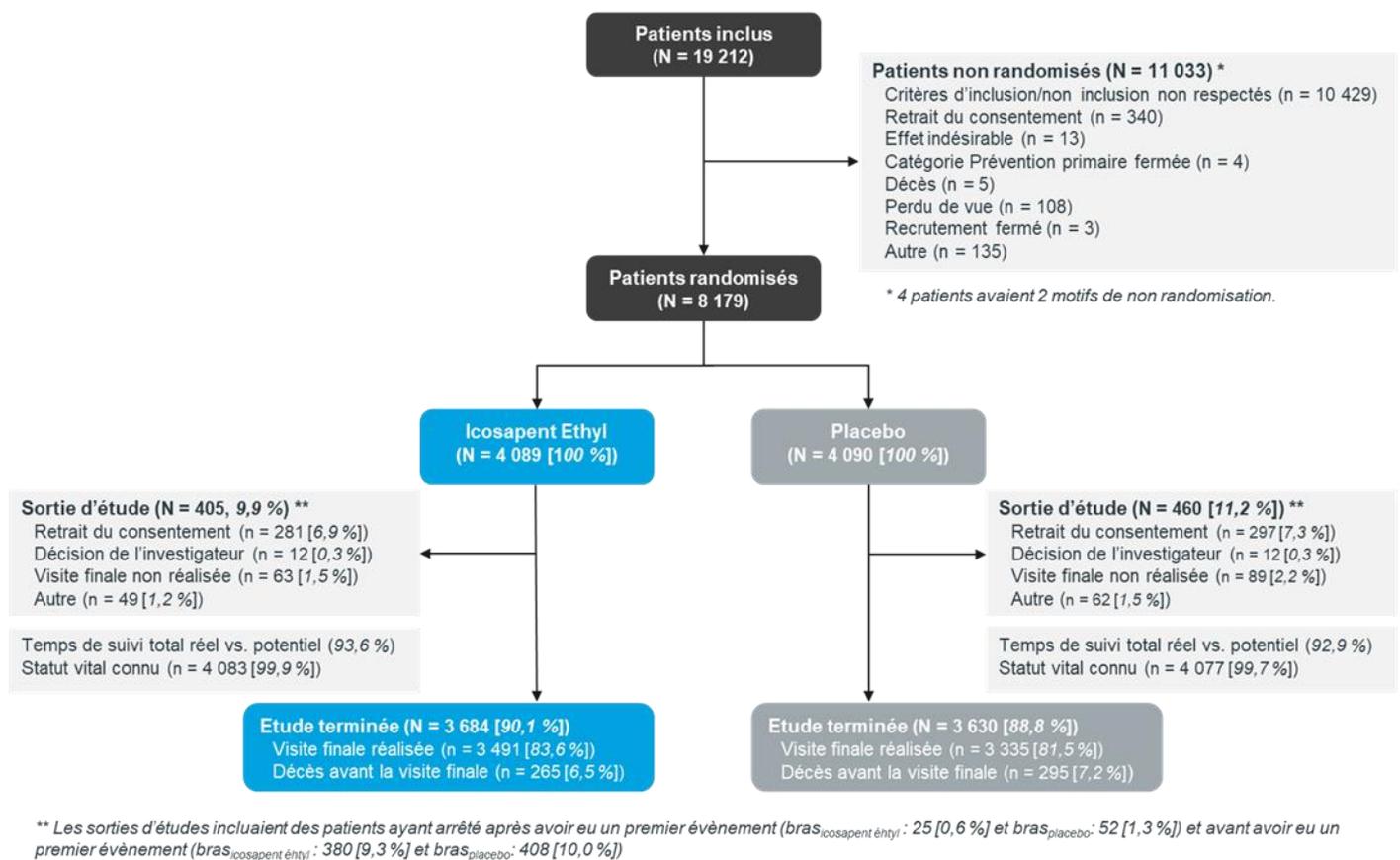


Figure 1. Disposition des patients

Exposition et durée de suivi

La durée médiane de suivi a été de 4,9 ans (0 à 6,2 ans). La durée médiane de traitement a été de 4,5 ans dans le groupe icosapent éthyl et de 4,2 ans dans le groupe placebo. Près de 12,3 % des patients ont reçu le traitement pendant < 1 an et 0,5 % pendant ≥ 6 ans.

Environ 29,0 % des patients ont eu une interruption du médicament à l'étude pendant plus de 30 jours au cours de l'étude : 26,8 % dans le groupe icosapent éthyl et 31,1 % dans le groupe placebo.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires entre les deux groupes à l'inclusion (cf. Tableau 3). L'âge médian à l'inclusion était de 64 ans (44 à 92 ans), avec 46 % âgés d'au moins 65 ans. La majorité des patients était des hommes (71,2 %).

Catégories de risque cardiovasculaire :

La majorité des patients (70,7 %) avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire – catégorie 1) ; et 29,3 % étaient à haut risque cardiovasculaire (prévention primaire – catégorie 2).

Les principaux antécédents de maladies cardiovasculaires étaient un IDM (46,7 %), un angor instable (24,8 %), une insuffisance cardiaque congestive (17,7 %), une maladie artérielle périphérique symptomatique (9,2 %), une maladie carotidienne (8,7 %), un AVC ischémique (6,2 %) ou un AIT (4,6 %).

Les facteurs de risque cardiovasculaires à l'inclusion étaient principalement une hypertension (86,6 %), un diabète de type 2 (57,8 %), une insuffisance rénale (22,2 % dont 7,3 % une insuffisance modérée), un syndrome métabolique (12,8 %), un tabagisme actuel quotidien (15,2 %), et fibrillation atriale (8,7 %), une rétinopathie (4,0 %), des taux anormaux de lipides (35,6 %).

Traitements concomitants

La majorité des patients recevait une statine d'intensité modérée (62,7 %) ou de forte intensité (30,9 %) à l'inclusion. Les patients recevaient majoritairement de l'atorvastatine (respectivement 39,8 % et 40,3 % dans les groupes icosapent éthyl et placebo), de la simvastatine (respectivement 30,4 % et 30,1 %) et de la rosuvastatine (respectivement 21,8 % et 21,3 %). Seuls 6,4 % des patients ont reçu de l'ézétimibe en ajout à la statine au cours de l'étude.

La plupart des patients recevait au moins un autre médicament à visée cardiovasculaire, incluant un antiplaquettaire (79,4%), un antidiabétique (53,6 %), un antihypertenseur (95,2 %), un bêtabloquant (70,7 %), un inhibiteur de l'enzyme de conversion (51,9 %) et/ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (26,9 %).

Tableau 2. Traitements concomitants d'intérêt des patients à la randomisation (population ITT) – Etude REDUCE-IT

Autres traitements concomitants	Icosapent éthyl (N = 4 089)	Placebo (N = 4 090)
Antidiabétiques, n (%)	2 190 (53,6)	2 196 (53,7)
Antihypertenseurs, n (%)	3 895 (95,3)	3 895 (95,2)
Antiplaquettaires, n (%)	3 257 (79,7)	3 236 (79,1)
IEC, n (%)	2 112 (51,7)	2 131 (52,1)
ARA, n (%)	1 108 (27,1)	1 096 (26,8)
IEC ou ARA, n (%)	3 164 (77,4)	3 176 (77,7)
Bêtabloquants, n (%)	2 902 (71,0)	2 880 (70,4)

ARA : Antagoniste du récepteur à l'angiotensine, IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Variables lipidiques

Le taux médian de LDL-c à l'inclusion était de 75,0 mg/dl (61,5 à 89) et le taux médian de triglycérides à jeun était de 216,0 mg/dl. A noter qu'environ 10 % des patients avaient un taux de triglycérides <150 mg/dL à l'inclusion (non ciblés par l'indication de l'AMM).

Pour rappel, une tolérance de 10 % était accordée dans le protocole initial, ce qui a permis d'inclure des patients avec un taux de TG \geq 135 mg/dl. L'amendement au protocole 1 a augmenté la limite inférieure autorisée pour le taux de TG de 135 mg/dl à 200 mg/dl, sans autorisation d'écart.

Tableau 3. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population ITT)

	Groupe icosapent éthyl (N = 4 089)	Groupe Placebo (N = 4 090)	Total (N = 8 179)
Age, ans			
Moyenne (écart-type)	63,4 (8,37)	63,4 (8,43)	63,4 (8,40)
Médiane	64,0	64,0	64,0
Patients ≥ 65 ans	1 857 (45,4)	1 906 (46,6)	3 763 (46,0)
Sexe			
Homme	2 927 (71,6)	2 895 (70,8)	5822 (71,2)
Femme	1 162 (28,4)	1 195 (29,2)	2 357 (28,8)
IMC, kg/m2			
Médiane	30,8	30,8	30,8
Min ; Max	18,3 ; 65,0	16,4 ; 64,0	16,4 ; 65,0
Région géographique, n (%)			
Région Ouest ¹⁰	2 906 (71,1)	2 905 (71,0)	5811 (71,0)
Europe de l'Est	1 053 (25,8)	1 053 (25,7)	2106 (25,7)
Asie-Pacifique	130 (3,2)	132 (3,2)	262 (3,2)
Catégories de risque cardiovasculaire, n (%)			
Prévention secondaire	2 892 (70,7)	2 893 (70,7)	5 785 (70,7)
Prévention primaire	1 197 (29,3)	1 197 (29,3)	2 394 (29,3)
Traitement par ézétimibe, n (%)			
Oui	262 (6,4)	262 (6,4)	524 (6,4)
Intensité de la statine, n (%)			
Faible	254 (6,2)	267 (6,6)	521 (6,4)
Modérée	2 533 (62,1)	2 575 (63,3)	5108 (62,7)
Haute	1 290 (31,6)	1 226 (30,1)	2516 (30,9)
Diabète, n (%)			
Non	1 695 (41,5)	1 694 (41,4)	3 389 (41,4)
Type 1	27 (0,7)	30 (0,7)	57 (0,7)
Type 2	2 366 (57,9)	2 363 (57,8)	4729 (57,8)
Insuffisance rénale, n (%)			
Oui	905 (22,1)	911 (22,3)	1 816 (22,2)
DFG, n (%)			
<60 mL/min/1.73m2	905 (22,1)	911 (22,3)	1 816 (22,2)
≥60 and <90 mL/min/1.73m2	2 217 (54,2)	2 238 (54,7)	4 455 (54,5)
≥90 mL/min/1.73m2	963 (23,6)	939 (23,0)	1 902 (23,3)
LDL-c, mg/dL			
Moyenne (SD)	75,9 (20,4)	76,5 (20,1)	76,2 (20,3)
Médiane (Q1,Q3)	74,0 (61,5 – 88,0)	76,0 (63,0 – 89,0)	75,0 (62,0, 89,0)
<70 mg/dL, (%)	39,9%	38,1%	39,0%
<100 mg/dL, (%)	88,4%	88,3%	88,3%
HDL-c bas (< 40 mg/dL)			
	1327 (32,5)	1259 (30,8)	2586 (31,6)
Taux de triglycérides, mg/dL			
Médiane	216,5	216,0	
< 150 mg/dl	412 (10,1)	429 (10,5)	
Entre ≥ 150 et < 200 mg/dl	1 193 (29,2)	1 191 (29,1)	
≥ 200 mg/dl	2 481 (60,7)	2 469 (60,4)	
Taux d'hsCRP médian, mg/L (IQ)			
	2,2 (1,1-4,5)	2,1 (1,1-4,5)	
Patients dyslipidémiques : taux de TG ≥ 200 mg/dl et de HDL-c < 35 mg/dl, n (%)			
	823 (20,1)	794 (19,4)	
Taux médian d'EPA, µg/L (IQ)			
	26,1 (17,1-40,1)	26,1 (17,1-39,9)	

► Critère de jugement principal dans la population ITT

Après un suivi médian de 4,9 ans, le risque de survenue des événements cardiovasculaires du critère de jugement principal composite (décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor instable) a été significativement réduit dans le groupe icosapent éthyl par rapport au groupe placebo : 17,2 % versus 22,0 %, soit une différence absolue de 4,8 % (HR= 0,75 ; IC_{95%} [0,68 ; 0,83] ; p<0,0001).

Tableau 4. Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

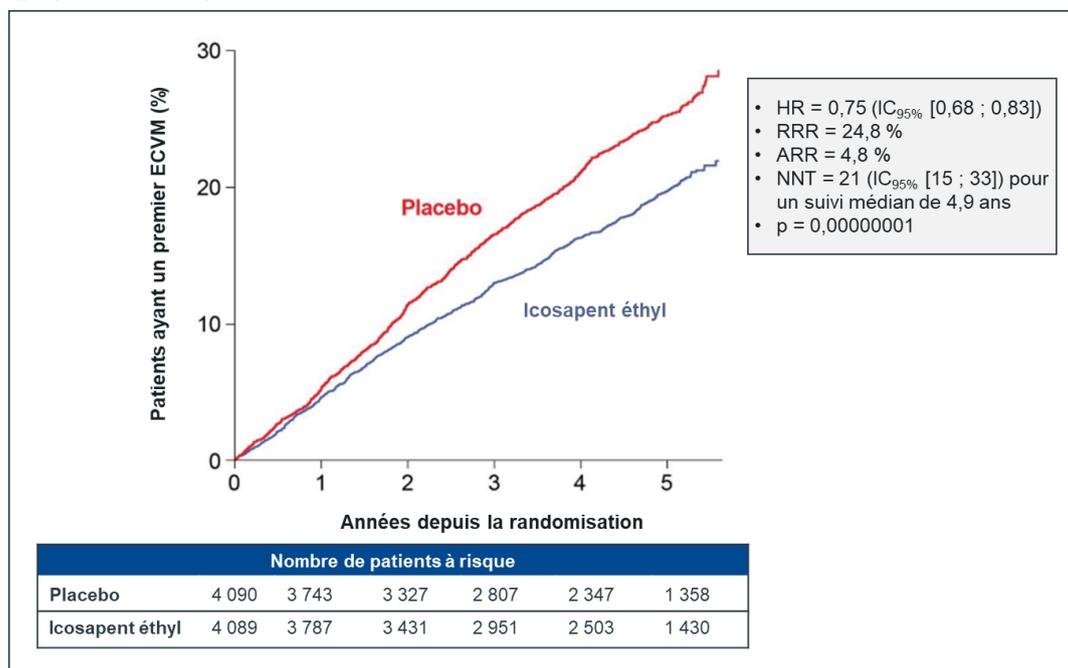
	Groupe icosapent éthyl (N = 4 089)	Groupe placebo (N = 4 090)
Critère de jugement principal : critère composite MACE 5, n (%)		
Critère composite combinant décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire, angor instable causé par une ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation en urgence	705 (17,2)	901 (22,0)
Différence entre les 2 groupes HR [IC95 %] p value	4,8% 0,752 [0,682 – 0,830] 0,00000001	
Composants du critère composite principal, n (%)		
Décès CV*	137 (3,4)	149 (3,6)
IDM non fatal **	205 (5,0)	280 (6,8)
AVC non fatal	80 (2,0)	105 (2,6)
Revascularisation coronaire	189 (4,6)	244 (6,0)
Hospitalisation pour angor instable***	94 (2,3)	123 (3,0)

* comprennent les décès d'origine CV et les décès de cause indéterminée.

** dont IDM silencieux

*** causé par une ischémie myocardique, documentée par des tests invasifs et non invasifs

Tableau 5. Courbe de Kaplan-Meier du délai de survenue d'un événement cardiovasculaire majeur du MACE-5 (population ITT) – Etude REDUCE-IT



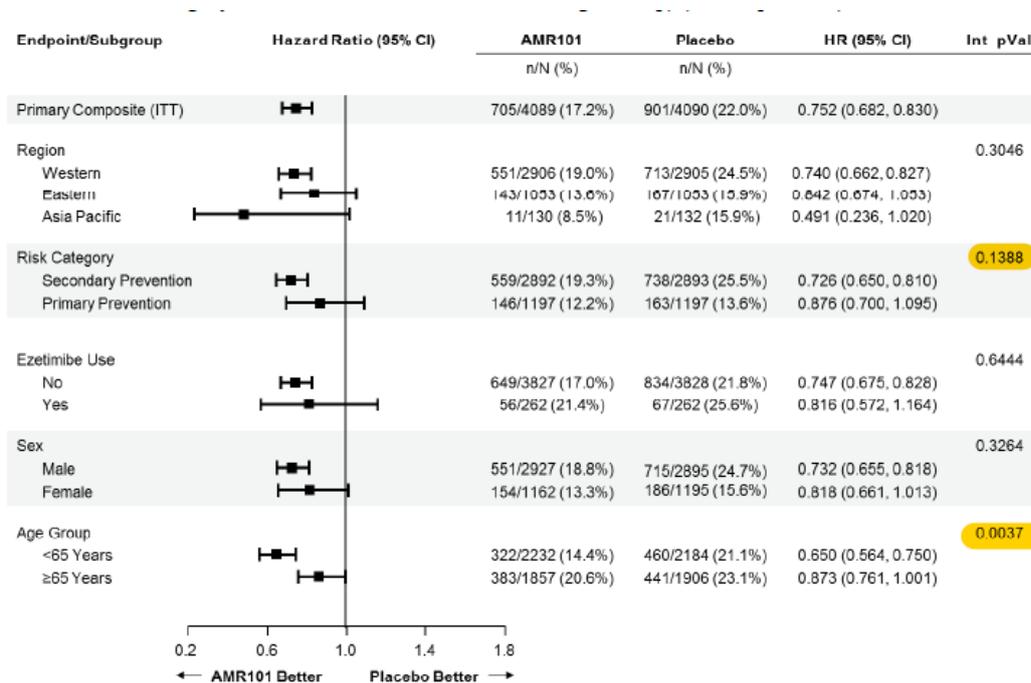
ECVM : Evènement cardiovasculaire majeur ; NNT : Number Needed to Treat = nombre de sujets à traiter pour éviter un évènement.

Ces résultats ont été confortés par l'analyse de sensibilité conduite dans la population PP (17,1% versus 21,4%, HR=0,772 IC95%[0,691 – 0,892]).

Analyses du critère principal dans les sous-groupes prédéfinis (population ITT) :

Compte tenu de l'absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha, les résultats ont une valeur exploratoire. Ces analyses en sous-groupes ont mis en évidence une interaction ($p < 0,15$ d'après le protocole) entre l'efficacité du traitement et certaines variables, notamment la catégorie

de risque (prévention primaire/prévention secondaire ; p = 0,139), l'âge (< 65 ans / ≥ 65 ans ; p= 0,004) et l'intensité de la statine (faible/modérée/haute ; p = 0,1186).



Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Int = interaction; ITT = Intent-to-Treat; pVal = p-value. Source: Figure 14.2.7.12.1.

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation)

La supériorité de l'icosapent éthyl sur la réduction du risque des événements cardiovasculaires a été démontrée versus placebo sur les 8 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés. Aucune différence statistique n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur la mortalité totale, qui était le dernier critère secondaire hiérarchisé (cf. Tableau 4).

Tableau 6. Etude REDUCE-IT. Résultats sur les critères secondaires hiérarchisés (population ITT)

Critères secondaires hiérarchisés	Groupe icosapent éthyl (N=4 089) n (%)	Groupe placebo (N=4 090) n (%)	Différence absolue %	HR [IC95%]	p value
1. Critère composite combinant décès cardiovasculaire, IDM non fatal* ou AVC non fatal	459 (11,2)	606 (14,8)	3,6	0,74 [0,65 ; 0,83]	<0,0001
2. Critère composite combinant décès cardiovasculaire ou IDM non fatal*	392 (9,6)	507 (12,4)	2,8	0,75 [0,66 ; 0,86]	<0,0001
3. IDM fatal ou non*	250 (6,1)	355 (8,7)	2,6	0,69 [0,59 ; 0,81]	<0,0001
4. Revascularisation coronaire non élective	216 (5,3)	321 (7,8)	2,5	0,65 [0,55 ; 0,78]	<0,0001
5. Décès cardiovasculaire	174 (4,3)	213 (5,2)	0,9	0,80 [0,66 ; 0,98]	0,032
6. Hospitalisation en urgence pour angor instable**	108 (2,6)	157 (3,8)	1,2	0,68 [0,53 ; 0,87]	0,002
7. AVC fatal ou non	98 (2,4)	134 (3,3)	0,9	0,72 [0,56 ; 0,93]	0,013

8. Critère composite combinant mortalité totale, IDM non fatal* ou AVC non fatal	549 (13,4)	690 (16,9)	3,5	0,77 [0,69 ; 0,86]	<0,0001
9. Mortalité totale	274 (6,7)	310 (7,6)	0,9	0,87 [0,74 ; 1,02]	NS

* dont IDM silencieux

** causé par une ischémie myocardique, documentée par des tests invasifs et non invasifs

► Parmi les critères exploratoires : variation des lipides

Tableau 7. Résultats sur la variation des lipides après un an de traitement (population ITT)

Taux de lipides	Groupe icosapent éthyl (N=4 089) n (%)	Groupe placebo (N=4 090) n (%)
Triglycérides, mg/dL		
Taux à l'inclusion	216,5	216,0
Taux à 1 an	175,0	221,0
Variation médiane	-39,0	+4,5
LDL-c, mg/dL		
Taux à l'inclusion	74,0	76,0
Taux à 1 an	77,0	84,0
Variation médiane	+2,0	+7,0
HDL-c, mg/dL		
Taux à l'inclusion	40,0	40,0
Taux à 1 an	39,0	42,0
Variation médiane	-1,0	+1,5
Non-HDL-c, mg/dL		
Taux à l'inclusion	118,0	118,5
Taux à 1 an	113,0	130,0
Variation médiane	-4,0	+12,0
Taux d'hsCRP médian, mg/L (IQ)		
Taux à l'inclusion	2,2	2,2
Taux à 2 ans	1,8	2,8
Variation médiane	-0,2	+0,5

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue l'étude REDUCE-IT dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique REDUCE-IT

Au total, 81,5 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours de l'étude. La fréquence des événements indésirables a été globalement similaire entre les deux groupes (cf. Tableau 6). La majorité des EI étaient d'intensité légère à modéré ; 19,8 % ont été d'intensité sévère.

Les EI survenus chez $\geq 6\%$ des patients ont été : diarrhées (10,0 %), hypertension (8,1 %), douleurs dorsales (7,9 %), infections des voies aériennes supérieures (7,7 %), arthralgie (7,6 %), rhinopharyngites (7,5 %), bronchites (7,4 %), douleurs thoraciques (6,9 %), pneumonie (6,6 %), grippe (6,5 %), infection des voies urinaires (6,3 %), dyspnée (6,0 %).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe icosapent éthyl que dans le groupe placebo ($\geq 5\%$ des patients) ont été : douleurs musculosquelettiques (4,3 % versus 3,2 %), constipation (5,4 % versus 3,6 %), œdèmes périphériques (6,5 % versus 5,0 %), fibrillation auriculaire (5,3 % versus 3,9 %) et goutte (4,2 % versus 3,1 %).

L'incidence des événements gastro-intestinaux a été de 33,0% dans le groupe icosapent éthyl et de 35,1% dans le groupe placebo.

Environ 12,4 % des patients ont rapporté un EI considéré comme relié au traitement par l'investigateur ; les plus fréquemment rapportés (≥ 1 % des patients) ont été la diarrhée (3,3 %).

Près de 8,0 % des patients ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'un EI. Les seuls EI ayant conduit à l'arrêt du traitement chez $>0,5$ % des patients ont été la diarrhée (1,3 %).

Au total, 30,6 % des patients ont rapporté un EI grave ; les plus fréquents (≥ 1 % des patients) ont été les pneumonies (2,7 %), une ostéoarthrite (1,9 %), des douleurs thoraciques (1,6 %), des douleurs thoraciques non cardiaques (1,2 %), une angine de poitrine (1,2 %), un angor instable (1,1 %), une insuffisance rénale aiguë (1,0 %).

Tableau 8. Effets indésirables (population de tolérance)

Catégories des événements indésirables	Groupe icosapent éthyl N = 4 089 n (%)	Groupe placebo N = 4 090 n (%)
EI	3 343 (81,8)	3 326 (81,3)
EI considéré comme lié au traitement	514 (12,6)	499 (12,2)
EI grave	1 252 (30,6)	1 254 (30,7)
considéré comme lié au traitement	8 (0,2)	5 (0,1)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	321 (7,9)	335 (8,2)
considéré comme lié au traitement	139 (3,4)	164 (4,0)
Décès	94 (2,3)	102 (2,5)
EI d'intérêt particulier		
Troubles hémorragiques	482 (11,8)	404 (9,9)
Contrôle glycémie anormal	621 (15,2)	630 (15,4)
Troubles hépatiques	221 (5,4)	201 (4,9)

EI d'intérêt particuliers : les saignements

L'incidence des hémorragies a été plus élevée dans le groupe icosapent éthyl (11,8 %) que dans le groupe placebo (9,9 %), avec une incidence des :

- hémorragies du SNC de 0,5 % dans le groupe icosapent éthyl et de 0,3 % dans le groupe placebo,
- hémorragies gastro-intestinales respectivement de 3,1 % et 2,8 %,
- autres saignements de 9,2 % et 7,6 %.

Les événements hémorragiques graves ont été rapportés par 2,7 % des patients du groupe icosapent éthyl et 2,1 % des patients du groupe placebo.

Fibrillation / flutter auriculaire :

Les événements de fibrillation ou de flutter auriculaire ont été explorés en post hoc en tant que signaux potentiels de sécurité. L'incidence des fibrillations/flutter auriculaires a été plus élevée dans le groupe icosapent éthyl (7,7 %) que dans le groupe placebo (5,9 %). Parmi eux, l'événement a été grave chez respectivement 0,6 % et 0,5 % des patients.

Une fibrillation ou un flutter auriculaire jugé positivement nécessitant une hospitalisation pendant au moins 24 heures est survenue chez 3,1 % des patients traités par l'icosapent éthyl et 2,1 % de ceux recevant le placebo.

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

Le résumé des risques du PGR de VAZKEPA (icosapent éthyl) (version 4 de décembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Saignements chez les patients traités par antithrombotique - Fibrillation atriale / flutter
Risques importants potentiels	Sans objet
Informations manquantes	- Femmes enceintes et allaitantes

7.3.3 Données issues du RCP

▮ Rubrique 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

« Fibrillation auriculaire ou flutter

L'icosapent éthyl a été associé à un risque accru de fibrillation auriculaire ou flutter nécessitant une hospitalisation au cours d'une étude en double-aveugle contrôlée versus placebo. L'incidence de la fibrillation auriculaire était plus importante chez les patients ayant eu un antécédent de fibrillation auriculaire ou flutter. Une surveillance visant à identifier tout signe clinique de fibrillation ou flutter auriculaire (dyspnée, palpitations, syncope/vertiges, gêne thoracique, variation de la pression artérielle ou pouls irrégulier, par ex.) doit être mise en place, en particulier chez les patients présentant des antécédents de ce type. L'examen électrocardiographique doit être réalisé lorsque l'état clinique le nécessite. »

« Saignement

Le traitement par l'icosapent éthyl a été associé à une incidence accrue de saignement. Les patients prenant de l'icosapent éthyl associé à des agents antithrombotiques, c'est-à-dire des agents antiplaquettaires, incluant l'acide acétylsalicylique, et/ou des anticoagulants, peuvent être exposés à un risque accru de saignement et devront faire l'objet d'une surveillance périodique. »

▮ Rubrique 4.8 Effets indésirables

D'après le RCP, « les effets indésirables les plus fréquemment rapportés associés à l'icosapent éthyl étaient le saignement (11,8 %), l'œdème périphérique (7,8 %), la fibrillation auriculaire (5,8 %), la constipation (5,4 %), la douleur musculosquelettique (4,3 %), la goutte (4,3 %) et le rash (3,0 %) ».

« Description de certains effets indésirables

Saignement

Le saignement a été rapporté chez 11,8 % des sujets recevant de l'icosapent éthyl dans une étude portant sur les résultats cardiovasculaires contrôlée versus placebo, contre 9,9 % des sujets recevant le placebo. Des saignements graves ont été rapportés plus fréquemment chez les sujets recevant de l'icosapent éthyl que chez ceux recevant le placebo lors de l'administration concomitante de médicaments antithrombotiques (3,4 % vs 2,6 %), mais sont survenus à un taux identique (0,2 %) chez les sujets ne prenant pas de médicament anticoagulants/antiplaquettaires concomitants.

Les événements hémorragiques les plus fréquemment observés avec l'icosapent éthyl étaient le saignement gastro-intestinal (3,1 %), la contusion (2,5 %), l'hématurie (1,9 %) et l'épistaxis (1,5 %).

Fibrillation/flutter auriculaire

La fibrillation auriculaire ou le flutter auriculaire a été rapporté(e) chez 5,8 % des sujets recevant de l'icosapent éthyl dans une étude portant sur les résultats cardiovasculaires contrôlée versus placebo, contre 4,5 % des sujets recevant le placebo. Une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire nécessitant une hospitalisation pendant au moins 24 heures est apparu(e) chez 3 % des sujets traités par l'icosapent éthyl contre 2 % des sujets recevant le placebo. La fibrillation auriculaire et le flutter auriculaire ont été rapportés plus fréquemment chez les sujets présentant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire recevant de l'icosapent éthyl que chez ceux recevant le placebo (12,5 % vs 6,3 %).

Constipation

La constipation a été rapportée chez 5,4 % des sujets recevant de l'icosapent éthyl dans une étude portant sur les résultats cardiovasculaires contrôlée versus placebo, contre 3,6 % des sujets recevant le placebo. La constipation sévère était moins fréquente sous icosapent éthyl (0,1 %) que sous placebo (0,2 %). L'incidence relative de la constipation dans cette étude peut avoir été confondue avec un effet laxatif résiduel du placebo qui comprenait une dose infra-thérapeutique d'huile minérale légère (4 ml).

Les effets indésirables suivants ont été identifiés de l'utilisation après commercialisation de l'icosapent éthyl au niveau mondial. Ces effets étant rapportés volontairement par une population

de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet liée à l'exposition au médicament de façon fiable : triglycérides sanguins augmentés, arthralgie, diarrhée, gêne abdominale et douleur dans les membres. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de VAZKEPA (icosapent éthyl) repose sur l'étude pivot de phase IIIb REDUCE-IT, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, dont l'objectif était d'évaluer la supériorité de l'icosapent éthyl en termes de morbi-mortalité chez 8 179 patients adultes à haut RCV (diabète + autre(s) facteur(s) de risque - prévention primaire) ou présentant une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire), atteints d'une hypertriglycéridémie modérément élevée avec un taux de LDL-c contrôlé par une statine.

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 45 ans pour la prévention secondaire et d'au moins 50 ans pour la prévention primaire, avoir un taux de triglycéride à jeun ≥ 135 mg/dl et < 500 mg/dl et un taux de LDL-c dit « contrôlé » sous statine à dose stable (> 40 mg/dl et ≤ 100 mg/dl).

Ils ont été randomisés pour recevoir soit l'icosapent éthyl (4 g/jour) soit un placebo (huile minérale de paraffine), sous forme de 2 capsules 2 fois par jour lors des repas. Pour être inclus, les patients devaient accepter de suivre et maintenir un régime alimentaire recommandé par le médecin pendant toute la durée de l'étude. La consommation de fibrates, d'anti-PSK9 ou d'oméga-3 (compléments alimentaires ou médicaments) n'était pas autorisée pendant l'étude.

Au total, 8 179 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) : 4 089 dans le groupe icosapent éthyl et 4 090 dans le groupe placebo.

L'âge médian des patients à l'inclusion était de 64 ans (44 à 92 ans), avec 46 % âgés d'au moins 65 ans. La majorité (70,7 %) avait un antécédent de maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire), et 29,3 % avaient un diabète associé à au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire (prévention primaire).

La majorité des patients recevaient une statine d'intensité modérée (62,7 %) ou de forte intensité (30,9 %) à l'inclusion. Seuls 6,4 % des patients ont reçu de l'ézétimibe en ajout à la statine. Aucun n'était traité par inhibiteur de PCSK9 ou par fibrate (critères de non-inclusion).

La plupart des patients recevait au moins un autre médicament à visée cardiovasculaire, incluant un antiplaquettaire (79,4%), un antidiabétique (53,6 %), un antihypertenseur (95,2 %), un bêtabloquant (70,7 %), un inhibiteur de l'enzyme de conversion (51,9 %) et/ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (26,9 %).

Le taux médian de LDL-c à l'inclusion était de 75,0 mg/dl et le taux médian de triglycérides était de 216,0 mg/dl. Plus d'un tiers (39,4 %) avait un taux < 200 mg/dL (2,26 mmol/L). A noter qu'environ 10 % des patients avaient un taux de triglycérides < 150 mg/dL à l'inclusion.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Après un suivi médian de 4,9 ans, le risque de survenue des événements cardiovasculaires du critère de jugement principal composite (décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor instable) a été significativement réduit dans le groupe icosapent éthyl par rapport au groupe placebo : 17,2 % versus 22,0 %, soit une différence absolue de 4,8 % (HR= 0,75 ; IC95% [0,68 ; 0,83] ; $p < 0,0001$).

La supériorité de l'icosapent éthyl sur la réduction du risque des événements cardiovasculaires a été démontrée versus placebo sur les 8 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, dont la mortalité cardiovasculaire. Aucune différence statistique n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur la mortalité totale (dernier critère hiérarchisé) :

1. Critère composite combinant décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal : RR=0,74 ; IC95% [0,65 ; 0,83] ; $p < 0,0001$.
2. Critère composite combinant décès cardiovasculaire ou IDM non fatal : RR= 0,75 ; IC95% [0,66 ; 0,86] ; $p < 0,0001$.
3. IDM fatal ou non fatal : RR= 0,69 ; IC95% [0,59 ; 0,81] ; $p < 0,0001$.

4. Revascularisation coronaire non éleative : RR=0,65 ; IC95% [0,55 ; 0,78] ; p<0,0001.
5. Décès cardiovasculaires : RR=0,80 ; IC95% [0,66 ; 0,98] ; p<0,032.
6. Hospitalisation en urgence pour angor instable : RR= 0,68 ; IC95% [0,53 ; 0,87] ; p<0,002.
7. AVC fatal ou non fatal : RR= 0,72 ; IC95% [0,55 ; 0,93] ; p<0,013
8. Critère composite combinant mortalité totale, IDM non fatal ou AVC non fatal : RR=0,77 ; IC95% [0,69 ; 0,86] ; p<0,0001.
9. Mortalité totale : RR= 0,87 ; IC95% [0,74 ; 1,02] ; NS.

A noter qu'après un an de traitement, la variation médiane du taux de triglycérides a été de -39 mg/dl dans le groupe icosapent éthyl et de +4,5 mg/dl dans le groupe placebo. La variation médiane du LDL-c a été respectivement de +2 mg/dl et +7 mg/dl.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue l'étude REDUCE-IT.

► Tolérance

Dans l'étude REDUCE-IT, l'incidence des différentes catégories d'événements indésirables (EI) a été globalement similaire entre les deux groupes de traitement : 81,5 % ont rapporté un EI, 12,4 % un EI considéré comme relié au traitement, 8,0 % un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et 30,6 % un EI grave.

L'EI le plus fréquent de l'étude a été la diarrhée (9,0 % dans le groupe icosapent éthyl versus 11,1% dans le groupe placebo) et l'EI grave le plus fréquent a été la pneumonie (2,6 % versus 2,9 %).

Les EI plus fréquemment rapportés dans le groupe icosapent éthyl que dans le groupe placebo ont été : douleurs musculosquelettiques (4,3 % versus 3,2 %), constipation (5,4 % versus 3,6 %), œdèmes périphériques (6,5 % versus 5,0 %), fibrillation auriculaire (5,3 % versus 3,9 %), et la goutte (4,2 % versus 3,1 %).

Parmi les EI d'intérêt particulier, l'incidence des hémorragies a été plus élevée dans le groupe icosapent éthyl (11,8 %) que dans le groupe placebo (9,9 %), avec une incidence des :

- hémorragies du SNC de 0,5 % dans le groupe icosapent éthyl et de 0,3 % dans le groupe placebo,
- hémorragies gastro-intestinales, respectivement de 3,1 % et 2,8 %,
- autres saignements, respectivement de 9,2 % et 7,6 %.

Les événements hémorragiques graves ont été rapportés par 2,7 % des patients du groupe icosapent éthyl et 2,1 % des patients du groupe placebo.

Les événements de fibrillation ou de flutter auriculaire ont été explorés en post hoc en tant que signaux potentiels de sécurité. L'incidence des fibrillations/flutter auriculaires a été plus élevée dans le groupe icosapent éthyl (7,7 %) que dans le groupe placebo (5,9 %). Parmi eux, l'événement a été grave chez respectivement 0,6 % et 0,5 % des patients.

La fibrillation auriculaire ou le flutter auriculaire a été rapporté(e) chez 5,8 % des patients traités par l'icosapent éthyl contre 4,5 % des patients recevant le placebo (respectivement 3,1% et 2,1% nécessitant une hospitalisation pendant au moins 24 heures). Ces événements ont été rapportés plus fréquemment chez les sujets présentant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire recevant de l'icosapent éthyl que chez ceux recevant le placebo (12,5 % vs 6,3 %).

► Discussion

L'intérêt de l'ajout de VAZKEPA (icosapent éthyl) à un traitement par statine a été démontré dans l'étude REDUCE-IT versus placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires (critères composites de morbi-mortalité) et la mortalité cardiovasculaire (5^{ème} critère secondaire hiérarchisé) chez des patients à haut RCV (diabète + autres facteur(s) de RCV) ou ayant une maladie cardiovasculaire établie, atteints d'une hypertriglycéridémie modérément élevée (< 500 mg/dL) avec un taux de LDL-c contrôlé par statine.

Néanmoins, il n'a pas été observé de différence sur la mortalité totale (9^{ème} critère secondaire hiérarchisé).

La portée des résultats de l'étude REDUCE-IT est néanmoins limitée par les points suivants :

- L'efficacité de VAZKEPA (icosapent éthyl) n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une hypertriglycéridémie sévère (≥ 500 mg/dL).
- L'objectif de l'étude mentionne que celle-ci visait à évaluer VAZKEPA (icosapent éthyl) « chez des patients ayant un taux de LDL-c à l'objectif sous statine ». Le protocole prévoyait comme critère d'inclusion, commun à la prévention secondaire ou primaire, « un taux de LDL-c compris entre 0,41 g/L et < 1 g/L et sous traitement stable par statine (avec ou sans ézétimibe) depuis au moins 4 semaines », et ne précisait pas d'objectif quantifié de LDL-cholestérol au cours de l'étude. D'après les recommandations européennes sur les dyslipidémie en vigueur à l'initiation de l'étude¹¹ reprises en 2016¹², l'objectif thérapeutique chez les patients à risque très élevé dont ceux atteints d'une maladie cardiovasculaire établie (70% de la population incluse dans l'étude) étaient d'atteindre et de maintenir un taux de LDL-c < 70 mg/dl ou d'obtenir une réduction d'au moins 50% si la valeur initiale était comprise entre 70 et 135 mg/dl. Dans REDUCE-IT, seuls 39% des patients inclus avaient un taux de LDL-c < 70 mg/dL à l'inclusion (38% dans le sous-groupe « maladie cardiovasculaire établie ») et seuls 30,9 % recevaient une statine à forte dose. Au regard de ces différents éléments, il existe des incertitudes quant au fait que tous les patients inclus recevaient un traitement hypocholestérolémiant optimisé. On ne peut ainsi exclure qu'une optimisation de ce traitement avec majoration de la dose de statine et/ou ajout d'ézétimibe (taux d'utilisation de 6,4% dans REDUCE-IT), voire d'anti-PCSK9 (association non autorisée dans l'étude) eut été possible chez de nombreux patients et eut apporté un bénéfice clinique significatif sans recours à VAZKEPA (icosapent éthyl). A noter que les objectifs recommandés de LDL-c ont été modifiés depuis l'étude¹³.
- Seuls 6,4 % des patients ont été traités par l'association statine + ézétimibe, et aucun n'était traité avec un inhibiteur de PCSK9 (critère d'exclusion). Ainsi, la transposabilité des résultats de l'étude aux patients pour lesquels l'icosapent éthyl serait associé à l'ézétimibe ou aux inhibiteurs de PCSK9 n'est pas assurée.
- L'huile de paraffine a été choisie comme placebo, cependant il n'est pas certain que cette huile minérale soit totalement inerte. Il existe ainsi des incertitudes sur les quantités d'effet observées, qui pourraient être biaisées en faveur de l'icosapent éthyl. L'impact potentiel de ce choix sur les résultats d'efficacité observés a été discuté par le CHMP au cours de la procédure d'AMM⁴. Le rapport d'évaluation européen mentionne notamment parmi les principales incertitudes et limites dans l'interprétation des données de REDUCE-IT : « *Le choix du comparateur a pu biaiser les résultats en faveur de VAZKEPA : l'huile minérale (huile de paraffine) a été choisie comme placebo, mais il n'est pas certain que l'huile minérale soit en fait totalement inerte. Certains des marqueurs pertinents pour le pronostic ont montré une tendance à la détérioration dans le groupe de l'huile minérale. De faibles augmentations numériques ont été observées pour les TG, le non-HDL-C, le LDL-C, l'apoB et la hsCRP. La variation de la tension artérielle systolique par rapport à l'inclusion a montré une faible différence entre les groupes. Il n'est pas clair si ces observations représentaient simplement une évolution naturelle, étaient dues à des effets de variabilité et de régression à la moyenne, ou représentaient un effet négatif de l'huile minérale. Sur la base de la littérature publiée, une augmentation du LDL-C de 7 à 9,3 mg/dl pourrait se traduire par une augmentation des événements MACE d'environ 4 à 5 %, une augmentation de l'Apo B de 6,0 mg/dl, par une augmentation des maladies coronariennes d'environ 5 % et du risque de maladie cardiovasculaire majeure de 4 %, une augmentation de la hsCRP de 0,5 mg par une augmentation de 4 à 5 % des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et des maladies coronariennes et une augmentation de 11 % des décès d'origine vasculaire. Une différence de 0,6 à 1,5 mmHg dans la pression artérielle systolique peut se traduire par une différence d'environ 2 % dans les taux d'événements CV. En tenant compte du fait que ces effets ne peuvent pas être additionnés indépendamment, dans le pire des cas, en attribuant tous ces effets à l'huile minérale, l'impact négatif putatif de l'huile minérale sur les MACE devrait être*

¹¹ Reiner Z. et al. 2011 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1769-818.

¹² Catapano AL et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J.2016;37:2999-3058.

¹³ A noter que ces seuils ont été revus à la baisse dans les dernières recommandations européennes de l'ESC de 2019 sur les dyslipidémies, qui recommandent désormais une réduction d'au moins 50% du taux initial et un taux de LDL < 55 mg/L en prévention secondaire chez les patients à très haut risque vasculaire et en prévention primaire chez les patients à très haut risque vasculaire sans hypercholestérolémie familiale.

inférieur à 10%. Toutefois, il s'agit encore d'une surestimation. Les effets de régression à la moyenne et l'évolution naturelle de la maladie peuvent avoir considérablement contribué à l'augmentation du LDL-C et de l'apoB. En outre, le scénario ne tient pas compte du fait que l'augmentation du HDL-C pourrait être bénéfique. Les analyses prenant en compte les propriétés physicochimiques des médicaments, l'efficacité et les schémas de saignement n'ont pas indiqué un impact majeur de l'huile minérale sur l'absorption des statines, des antiplaquettaires et des anticoagulants. Toutefois, les analyses portant sur le profil des saignements, par exemple, ont été limitées par le fait que le VAZKEPA lui-même augmente le risque de saignement. Sur la base des analyses fournies par le demandeur, un effet négatif putatif de l'huile minérale ne devrait pas expliquer plus de 0,3 à 3% des événements MACE. En résumé, il est conclu que même en supposant le pire scénario improbable, l'effet bénéfique restant du VAZKEPA sur les événements MACE peut être considéré comme robuste et significatif ».

- Cette étude met en évidence un risque d'événements cardiovasculaires nettement plus élevé chez les patients de la catégorie « prévention secondaire » (70% de la population incluse) que chez ceux de la catégorie « prévention primaire » (30% de la population incluse). Après un suivi médian de 4,9 ans, l'incidence des événements cardiovasculaires du critère de jugement principal composite (décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor instable) sous placebo a ainsi été respectivement de 25,5% versus 13,6%. Les analyses en sous-groupes prédéfinies selon la catégorie de risque, réalisées à titre exploratoire, bien que suggérant un bénéfice de VAZKEPA (icosapent éthyl) quelle que soit la catégorie de risque, suggèrent également un bénéfice moindre chez les patients traités en prévention primaire en comparaison à ceux traités en prévention secondaire,
- L'insuffisance rénale sévère/terminale et la maladie hépatique sévère étaient des critères d'exclusion, alors que l'utilisation de VAZKEPA (icosapent éthyl) chez ces patients est autorisée d'après le RCP. De ce fait, l'effet de l'icosapent éthyl ne peut être transposé à ces populations.

La Commission souligne que VAZKEPA (icosapent éthyl) est susceptible d'induire un événement de fibrillation / flutter auriculaire, sans que l'on puisse évaluer à partir des données disponibles les éventuelles conséquences cliniques (AVC, insuffisance cardiaque...) de cet excès de risque, de même que des événements hémorragiques en particulier chez les patients traités par antithrombotique. Ces événements sont identifiés comme risques importants dans le PGR européen de VAZKEPA (icosapent éthyl) et sont également décrits dans son RCP notamment dans la rubrique mise en garde.

Il existe des incertitudes en termes d'observance des patients en pratique courante de soins avec VAZKEPA (icosapent éthyl), qui est disponible avec une prise sous forme de 2 capsules 2 fois par jour, sachant que l'observance est un élément majeur de l'efficacité.

Au total, compte tenu de ces éléments, il est attendu un l'impact supplémentaire de VAZKEPA (icosapent éthyl) sur la morbi-mortalité, mais dont la quantification reste à ce jour incertaine. Son impact sur la qualité de vie et le parcours de soins n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, VAZKEPA (icosapent éthyl) apporte une réponse supplémentaire partielle au besoin médical non couvert identifié.

07.5 Programme d'études

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

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

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

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

D'après le Consensus français de 2016³, chez les patients à haut et très haut RCV atteints d'une hypertriglycéridémie modérée (taux de TG \geq 200 mg/dL et $<$ 500 mg/dL) malgré les mesures hygiéno-diététiques, l'objectif principal du traitement est de contrôler le taux de LDL-c pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires. Ainsi :

- en cas de dyslipidémie mixte avec un taux de LDL-c non contrôlé, les statines sont recommandées en première intention. En cas d'atteinte de l'objectif de LDL-c sous statine, un fibrate peut être associé si les taux de triglycérides restent élevés (TG \geq 200 mg/dL et $<$ 500 mg/dL) et le taux de HDL-c bas. En cas de non atteinte de l'objectif de LDL-c sous statine, la priorité est de réduire le LDL-c en associant de l'ézétimibe à la statine.
- en cas de LDL-c contrôlé sous mesures hygiéno-diététiques, un fibrate peut être envisagé en première intention pour réduire le taux de triglycérides chez les patients avec un taux de HDL-c bas.

Ainsi, dans les dyslipidémies mixtes comportant une hypertriglycéridémie modérée (entre 2 et 5 g/L), un fibrate est envisageable chez les patients avec un LDL-cholestérol à l'objectif sous mesures hygiéno-diététiques et/ou statine, qu'à deux autres conditions simultanément nécessaires :

- un HDL-cholestérol bas (\leq 0,4 g/L)
- un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé.

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

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

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

D'après les recommandations européennes de 2019² sur la prise en charge des dyslipidémies, les recommandations chez les patients ayant une hypertriglycéridémie sont les suivantes :

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

Chez les patients atteints d'une **hypertriglycéridémie sévère** malgré les mesures hygiéno-diététiques, les fibrates doivent être instaurés, avec des acides gras oméga-3 (2 à 4 g/jour) comme traitement d'appoint.

D'après les **recommandations européennes de 2021¹⁴ sur la prévention des maladies cardiovasculaires**, les recommandations chez les patients ayant une hypertriglycéridémie sont les suivantes :

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

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

Place de VAZKEPA (icosapent éthyl) dans la stratégie thérapeutique :

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

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

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

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

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

¹⁴ FL Visseren et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Les événements cardiovasculaires favorisés par une hypertriglycéridémie chez des patients à haut et très haut risque cardiovasculaire peuvent engager le pronostic vital du patient et altérer la qualité de vie.

► La spécialité VAZKEPA (icosapent éthyl) est un médicament à visée préventive des événements cardiovasculaires.

► Compte tenu :

- de la supériorité de VAZKEPA (icosapent éthyl) par rapport au placebo en termes de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires, avec un bénéfice modeste en termes de mortalité cardiovasculaire (différence absolue de 0,9%) sans démonstration d'un bénéfice en termes de mortalité totale,
- des incertitudes sur les quantités d'effet observées qui pourraient être biaisées en faveur de VAZKEPA (icosapent éthyl) en raison du choix du placebo (huile de paraffine), et sur le pourcentage de patients qui recevait un traitement hypocholestérolémiant optimisé,
- du risque d'événements cardiovasculaires nettement inférieur chez les patients du sous-groupe « prévention primaire » en comparaison aux patients du sous-groupe « prévention secondaire »,
- des résultats sur les analyses en sous-groupes du critère de jugement principal (exploratoires) qui bien que suggérant tous un effet de VAZKEPA (icosapent éthyl) par rapport au placebo, suggèrent également un effet moindre en prévention primaire qu'en prévention secondaire,
- des risques identifiés de fibrillation atriale/flutter et de saignements chez les patients traités par antithrombotique,
- de l'absence de données chez les patients ayant une hypertriglycéridémie élevée (≥ 500 mg/dL),

le rapport efficacité/effets indésirables est

- important uniquement chez les patients adultes recevant un traitement par statine, à très haut risque cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) et présentant une hypertriglycéridémie modérément élevée (≥ 150 et < 500 mg/dL),
- insuffisant dans les autres situations cliniques, incluant les patients avec une hypertriglycéridémie sévère (≥ 500 mg/dL) et ceux présentant un diabète et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire (prévention primaire).

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.

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

Dans les autres population de l'AMM, VAZKEPA (icosapent éthyl) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse partielle au besoin non couvert identifié du fait :

- de la supériorité de VAZKEPA (icosapent éthyl) par rapport au placebo sur la réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné de morbi-mortalité), avec un bénéfice modeste sur la mortalité cardiovasculaire sans démonstration sur la mortalité toutes causes,
- mais des incertitudes sur les quantités d'effet observées liées au choix du placebo (huile de paraffine) et sur le pourcentage de patients qui recevait un traitement hypocholestérolémiant optimisé,
- et de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins, VAZKEPA (icosapent éthyl) 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 VAZKEPA (icosapent éthyl) pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires est :

- **important** uniquement chez les patients adultes sous traitement par statine à dose maximale tolérée, à très haut risque cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) et présentant une hypertriglycémie modérément élevée (≥ 150 et < 500 mg/dL),
- **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication incluant les patients avec une hypertriglycémie sévère (≥ 500 mg/dL) et ceux présentant un diabète et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire (prévention primaire).

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 pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires uniquement chez les patients adultes sous traitement par statine à dose maximale tolérée, à très haut risque cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) et présentant une hypertriglycémie modérément élevée (≥ 150 et < 500 mg/dL),
- **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 pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires dans les autres populations de l'indication incluant les patients avec une hypertriglycémie sévère (≥ 500 mg/dL) et ceux présentant un diabète et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire (prévention primaire).

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Patients présentant une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) et une hypertriglycémie modérément élevée (≥ 150 et < 500 mg/dL), sous traitement par statine à dose maximale tolérée

Prenant en compte :

- la démonstration dans l'étude REDUCE-IT de la supériorité de VAZKEPA (icosapent éthyl) par rapport au placebo, chez des patients sous statine, en termes de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné de morbi-mortalité et critères secondaires hiérarchisés),
- le bénéfice modeste observé en termes de mortalité cardiovasculaire (différence absolue de 0,9%) et l'absence de bénéfice démontré en termes de mortalité totale,

mais au regard :

- des incertitudes sur les différences d'effet observées versus placebo, qui pourraient être biaisées en faveur de VAZKEPA (icosapent éthyl), en raison du choix du placebo (huile

minérale de paraffine) dont l'impact délétère sur le risque d'événements cardiovasculaires ne peut être totalement écarté à ce jour,

La Commission considère que VAZKEPA (icosapent éthyl) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes sous traitement par statine à dose maximale tolérée à très haut risque cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire) et présentant une hypertriglycémie modérément élevée (< 500 mg/dL).

9.2.2 Autres situations cliniques (cf. SMR insuffisant)

Sans objet.

09.3 Population cible

La population cible de VAZKEPA (icosapent ethyl) correspond aux patients adultes à très haut risque cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire), présentant une hypertriglycémie modérément élevée (≥ 150 et < 500 mg/dL) et sous traitement par statine à dose maximale tolérée (2^{ème} intention).

La population cible a été approchée à partir d'une étude observationnelle transversale nationale réalisée par IQVIA (non publiée¹⁵) sur une base de données permanente de prescription alimentée par des médecins généralistes (LPD - Longitudinal Patients Data). Les données sont issues d'un panel de 1 200 médecins généralistes répartis en France métropolitaine. Le nombre de patients en file active couvert par cette base est estimé à plus de 1,9 millions.

L'étude a porté sur une période de 12 mois allant du 1^{er} janvier 2019 au 31 décembre 2019.

Dans cette étude, 150 392 patients (100,0 %) ont eu une prescription de statines en 2019. Parmi eux, 129 020 patients (85,5 %) étaient âgés de 18 ans et plus à la date index (date de la dernière prescription de statine observée sur la période d'inclusion, soit 2019), avaient eu au moins une précédente prescription de statines et disposaient d'un historique d'au moins 12 mois dans la base LPD. Parmi ces derniers, 100 999 patients (66,9 %) présentaient au moins un antécédent de maladie cardiovasculaire.

Parmi ces patients, 28 633 patients de 45 ans et plus¹⁶ (19,0 %) avaient au moins un taux de triglycérides (TG) renseigné dans les 12 mois avant la date index¹⁷. Parmi eux, 8 652 (5,7%) avaient un taux de TG ≥ 150 mg/dl en considérant le taux le plus proche de la date index. En extrapolant cet effectif (analyse principale de l'étude) à l'ensemble de l'univers de référence des médecins généralistes de France métropolitaine, **on peut estimer à 370 397 patients âgés 45 ans et plus, avec un antécédent de maladies cardiovasculaires, avec au moins deux prescriptions de statines (dont une au moins en 2019) et dont le dernier taux de TG dans les 12 mois avant la dernière prescription était supérieur ou égal à 150 mg/dL.**

On ne dispose néanmoins pas de données permettant d'estimer avec précision la part des patients :

- recevant une statine à dose maximale tolérée. Cette proportion pourrait néanmoins être approchée par celle des patients ayant un taux de LDL-c contrôlé. D'après le rapport de l'étude, environ 50% des patients avec au moins 1 prescription de statine sur l'année 2019 et au moins un taux de TG ≥ 150 mg/dL dans les 12 mois avant la date index avaient un taux de LDL-c dit contrôlé selon la définition retenue dans l'étude REDUCE-IT (taux < 100 mg/dL) ;
- dont le taux de TG serait ≥ 500 mg/dL (non éligibles au traitement). Néanmoins, d'après la littérature, les hypertriglycémies sévères restent rares et devraient représenter une faible proportion des patients ayant un taux de TG ≥ 150 mg/dL.

¹⁵ Etude réalisée par IQVIA pour le laboratoire AMARIN.

¹⁶ Population ciblée par l'étude conformément aux critères d'inclusion dans l'étude REDUCE-IT.

¹⁷ Cette fenêtre de 12 mois a été considérée comme pertinente car révélatrice de l'état réel du patient.

Au total, la population cible de VAZKEPA (icosapent ethyl) peut ainsi être estimée à environ 188 000 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29/09/2021 Date d'examen : 13/10/2021 Date d'adoption : 03/11/2021 Date d'audition du laboratoire : 08/12/2021 Date d'adoption de l'avis post-audition : 15/12/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	VAZKEPA 998 mg, capsule molle 1 flacon de 120 capsules (CIP : 34009 302 361 9 2)
Demandeur	AMARIN
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/03/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	C10AX06

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire