

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****inclisiran
LEQVIO 284 mg,
solution injectable en seringue préremplie
Primo-inscription**

Adopté par la Commission de la transparence le 28 août 2024

- **Dyslipidémie**
- **Adulte**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de LEQVIO (inclisiran) uniquement en prévention primaire dans le traitement des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), en complément d'un régime alimentaire :

- avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à la dose maximale tolérée ;
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients avec une intolérance avérée aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Avis défavorable au remboursement de LEQVIO (inclisiran) dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

En prévention primaire, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) insuffisamment contrôlée par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, LEQVIO (inclisiran) constitue un traitement de 3^{ème} intention en complément des mesures diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe. En cas de contre-indication (CI) ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, LEQVIO (inclisiran) peut être utilisé en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe. Pour rappel, le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est défini de la façon suivante :

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

En prévention secondaire, compte tenu du manque de données à ce jour sur la réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires (dans l'attente des données de morbidité des études ORION-4 et VICTORION-2P), LEQVIO (inclisiran) n'a pas sa place dans la stratégie de prise en charge des patients adultes

	avec une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte présentant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie. Dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM, en l'absence de données cliniques, LEQVIO (inclisiran) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT uniquement en prévention primaire dans le traitement des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), en complément d'un régime alimentaire : – avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à la dose maximale tolérée ; – seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients avec une intolérance avérée aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. INSUFFISANT dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote en prévention primaire. Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité de LEQVIO (inclisiran) par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-C (à J510 et ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] ; co-critères de jugement principaux biologiques) dans une étude randomisée comparative en double aveugle (étude ORION-9) ; – du profil de tolérance favorable de l'inclisiran et comparable à celui du placebo ; – du besoin médical actuellement partiellement couvert ; mais au regard : – de l'absence de données de morbi-mortalité chez les sujets adultes ayant une l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ; – de l'absence de comparaison <i>versus</i> un comparateur actif alors que celle-ci était possible ; – de l'absence de données d'observance ou de qualité de vie ; la Commission considère que LEQVIO (inclisiran) 284 mg, solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge en prévention primaire de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients adultes. Dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM : sans objet.
Population cible	La population cible est estimée à 215 000 patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.
Demande de données	Sans objet.

Recommandations particulières

La Commission recommande le statut de médicament d'exception.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	15
3.3 Profil de tolérance	26
3.4 Données d'utilisation	28
3.5 Modification du parcours de soins	28
3.6 Programme d'études	28
4. Discussion	30
4.1 En prévention secondaire chez des patients avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie (périmètre de remboursement sollicité par le laboratoire)	30
4.2 Autres situations cliniques couvertes par l'AMM	31
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	33
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	33
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	33
5.3 Service Médical Rendu	33
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	35
5.5 Population cible	35
5.6 Demande de données	36
5.7 Autres recommandations de la Commission	36
6. Annexes	37
6.1 Annexe 1	37
6.2 Annexe 2	38

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Août 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement des patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : – en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée, ou – seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. » Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « Chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et présentant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique et/ou de revascularisation carotidienne ou coronarienne (prévention secondaire), et non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé , en complément d'un régime alimentaire : – en association avec une statine à dose maximale tolérée ou, – seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes pour les patients intolérants aux statines, ou pour qui les statines sont contre-indiquées. » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
DCI (code ATC) Présentations concernées	inclisiran (C10AX16) LEQVIO 284 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 1,5 ml avec dispositif de protection aiguille (CIP : 34009 302 631 9 8) – 1 seringue préremplie en verre de 1,5 ml (CIP : 34009 302 244 5 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Novartis Pharma S.A.S. (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 09/12/2020 Date des rectificatifs et teneur : N/A Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie-diabétologie-nutrition, en médecine interne, en médecine vasculaire ou en neurologie. – Renouvellement non restreint

	Statut – Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 284 mg d'inclisiran administrée en une seule injection sous-cutanée : une première fois, puis à 3 mois, puis tous les 6 mois. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	L'inclisiran est la première thérapie pARNi permettant de réduire le LDL-C plasmatique. Il s'agit d'une nouvelle thérapie inhibant la synthèse de PCSK9.
Mécanisme d'action	L'inclisiran est un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) hypocholestérolémiant, ciblant l'ARNm codant pour la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), conduisant à sa dégradation catalytique et empêchant ainsi la formation de la protéine cible.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – en Europe : l'inclisiran est actuellement pris en charge dans 23 pays européens (Allemagne, Angleterre, Italie, Espagne, Ecosse, Autriche, Pays-Bas, Luxembourg, Belgique, Pologne, Suisse, Slovénie, Croatie, Roumanie, Finlande, Norvège, Suède, Roumanie, République Tchèque, Slovaquie, Bulgarie, Chypre et Grèce) ; – aux États-Unis : le libellé d'AMM est superposable au libellé de l'AMM européenne (« <i>LEQVIO is indicated as an adjunct to diet and statin therapy for the treatment of adults with primary hyperlipidemia, including heterozygous familial hypercholesterolemia [HeFH], to reduce low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C]</i> »).
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Dates d'examen : 12 juin 2024, 26 juin 2024. • Date d'adoption : 3 juillet 2024. • Date d'examen des observations du laboratoire : 28 août 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite d'ANHET.F [association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et lipoprotéine(a)]) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les dyslipidémies sont des troubles du métabolisme lipidique qui se caractérisent par des taux de cholestérol, de triglycérides ou de lipoprotéines anormalement élevés dans le sang. Elles sont le plus souvent favorisées par une prédisposition génétique, le surpoids, la sédentarité ou l'alimentation. L'hypercholestérolémie se manifeste par des concentrations trop élevées du LDL-cholestérol (LDL-C) dans le sang et les dyslipidémies mixtes associent une augmentation du LDL-C et des triglycérides.

Les hypercholestérolémies primaires sont les conséquences de mutations des gènes qui sont impliqués dans l'élimination des LDL par le foie. On distingue :

- l'hypercholestérolémie polygénique (non familiale), forme la moins sévère, qui représente la très large majorité des hypercholestérolémies primaires et dont la physiopathologie est encore méconnue, associant probablement des facteurs diététiques et génétiques ;
- l'hypercholestérolémie familiale qui est une dyslipidémie héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-C entraînant à long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires. Ce sont des maladies métaboliques génétiques dues à des mutations bi-alléliques (HF homozygote) ou mono-alléliques (HF hétérozygote) sur les gènes LDLR (90 % des cas de mutations), APOB ou PCSK9 qui contrôlent la production, la structure ou la reconnaissance des récepteurs au LDL.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les pathologies cardio-vasculaires sont une des causes principales de mortalité en France et il est désormais démontré que la présence d'une dyslipidémie, et en particulier de taux sanguins de LDL-C trop élevés, constituait la cause principale de survenue de ces maladies. L'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) et les dyslipidémies mixtes représentent en effet un facteur de risque majeur d'athérosclérose pouvant entraîner des complications cardiovasculaires graves telles que des cardiopathies ischémiques, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou des artériopathies périphériques.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

Les hypercholestérolémies polygéniques (non familiales) représentent la très large majorité des hypercholestérolémies primaires et concerneraient environ 30 % de la population en France¹. En ce qui concerne les formes génétiques, la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) serait comprise entre 1/200 et 1/250² et l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est plus rare avec une prévalence estimée entre 1/250 000 et 1/360 000³. Les dyslipidémies mixtes quant à elles concerneraient environ 3 % de la population en France⁴.

D'après les données issues d'une étude observationnelle réalisée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS), fournies par le laboratoire et non publiées, la prévalence estimée des maladies cardio-neurovasculaires athéroscléreuses⁵ en France était de 2,20 millions de patients en 2021 (soit un taux de prévalence de 4,95 % sur l'ensemble de la population française adulte au 1^{er} janvier 2022).

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge d'une dyslipidémie repose en premier lieu sur les mesures hygiéno-diététiques, à savoir l'adoption d'un régime alimentaire approprié, la prise en charge des autres facteurs de risque

¹ C. Lecoffre, A.-L. Perrine, V. Olié, Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes en France en 2015. Étude Esteban. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, Volume 66, Supplement 1, 2018, Page S8, ISSN 0398-7620.

² Hu et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2020 Jun 2;141(22):1742-1759.

³ Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023 Jul 1;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197. PMID: 37130090; PMCID: PMC10314327.

⁴ Ferrières J et al. Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidemias in French adults, 1996-2007. Archives of cardiovascular disease 2009;102:293-301.

⁵ Maladies cardio-neurovasculaires athéroscléreuses identifiées par la survenue d'au moins un événement entre 2012 et 2021, parmi : IDM, angor instable, procédure de revascularisation coronaire, AVC ischémique, procédure de revascularisation carotide ; AOMI identifiée par une procédure de revascularisation artérielle des membres inférieurs.

cardiovasculaire (tabac, HTA, diabète...) et la lutte contre la sédentarité. Lorsque celles-ci s'avèrent insuffisantes, un traitement médicamenteux spécifique est instauré.

Un traitement hypolipémiant médicamenteux sera d'emblée associé aux mesures hygiéno-diététiques chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé en prévention primaire (tel qu'une hypercholestérolémie familiale) et chez tous les patients en prévention secondaire.

En prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires, les statines sont recommandées en 1ère intention d'un traitement médicamenteux. Il est recommandé d'utiliser une statine de forte intensité jusqu'à la plus forte dose tolérée pour atteindre les objectifs fixés pour chaque niveau de risque cardiovasculaire. Une autre statine peut être utilisée en cas d'intolérance.

Si les objectifs ne sont pas atteints avec la dose maximale tolérée d'une statine, l'association avec l'ézétimibe est recommandée. L'ajout d'un séquestrant biliaire (cholestyramine) est évoquée comme alternative mais la recommandation de faible niveau de preuve et sa tolérance digestive très médiocre font que cette molécule n'est quasiment plus utilisée.

Si l'ajout de l'ézétimibe à une statine à dose maximale tolérée ne permet pas d'atteindre l'objectif de LDL-C, l'addition d'un anti-PCSK9 (évolocumab [REPATHA] ou alirocumab [PRALUENT]) est recommandée :

- **en prévention primaire** en cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote uniquement chez les patients à très haut risque cardiovasculaire insuffisamment contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ;
- **en prévention secondaire** chez les patients adultes non contrôlés (LDL-c $\geq$ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique pour l'évolocumab, et seulement en prévention secondaire du syndrome coronarien aigu (SCA) récent pour l'alirocumab.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de LEQVIO (inclisiran) dans le périmètre de l'évaluation (indications de l'AMM) sont les thérapeutiques utilisées chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

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

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Autre agent modifiant les lipides				
EZETROL (ézé- timibe)	Hypercholestérolémie primaire	20/12/2019 (RI)	Important	Chez les pa- tients avec

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
MSD FRANCE et ses génériques	EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.	20/04/2016 (Modification des conditions d'inscription)		hypercholestérolémie primaire non contrôlés par une statine seule, en association aux statines : ASMR IV. Chez les patients avec hypercholestérolémie primaire si traitement par statine est contre-indiqué ou mal toléré, en l'absence de données de morbi-mortalité : ASMR IV.
	Prévention des événements cardiovasculaires EZETROL est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine ou avec l'initiation concomitante d'une statine	20/11/2019 (RI) 26 novembre 2003 (Inscription)	Important uniquement chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent récent (<10 jours) de SCA et qui ne sont pas contrôlés malgré un traitement en cours par statine à dose maximale tolérée Insuffisant dans les autres indications de l'AMM.	ASMR V dans la prise en charge des patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA en complément d'un traitement en cours par simvastatine.

Hypocholestérolémiants

QUESTRAN (cholestyramine) BRISTOL-MYERS SQUIBB	Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frederickson) y compris xanthomatose : – lorsque le régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant ; – lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et (ou) qu'il existe des facteurs de risque associés.	18/04/2018 (RI)	Important	Non disponible
LIPANTHYL (féno-fibrate) MYLAN MEDICAL SAS <i>et génériques</i>	LIPANTHYL est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (telles qu'exercices, perte de poids) dans les cas suivants : – Traitement d'une hypertriglycémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol. – Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée. – Hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.	22/01/2014 (RI)	Important	Non disponible

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
LIPANOR (ciprofibrate) SANOFI-AVENTIS	LIPANOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que l'exercice, perte de poids) dans les cas suivants : – Traitement d'une hypertriglycémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol, – Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.	05/12/2012 (RI)	Important	Non disponible
BEFIZAL (bézafibrate) ARROW GENERIQUES	Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (type IIb et III) : – lorsqu'un régime adapté assidu s'est avéré insuffisant, – d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risques associés. La poursuite du régime est toujours indispensable. A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais contrôlés à long terme, démontrant l'efficacité du bézafibrate dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose.	18/12/2013 (RI)	Important	Non disponible

Anti-PCSK9 - agents modifiant les lipides

PRALUENT (ali-rocumab) SANOFI-AVENTIS	Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte PRALUENT est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : – en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou, – seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.	22/03/2017 (Inscription)	Important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDLaphérèse. Insuffisant dans les autres indications de l'AMM.	ASMR IV
		08/12/2021 (Réévaluation)	Important en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDLaphérèse, en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.	ASMR V

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
	Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie : PRALUENT est indiqué chez les adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque : – en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou, – seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.	17/07/2019 (Extension d'indication)	Important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c $\geq$ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée. Insuffisant dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie »	ASMR V dans la prise en charge
		08/12/2021 (Réévaluation)	Important en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c $\geq$ 0,7 g/L), en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.	ASMR V dans la prise en charge
REPATHA (évolocumab) AMGEN	Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte REPATHA est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : – en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, – seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.	27/03/2024 (Réévaluation)	Important uniquement : – en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes présentant une HFHe, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse ; en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.	ASMR V dans la prise en charge

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
			Insuffisant dans les autres situations de l'AMM.	
	Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire) REPATHA est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque : – en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou, – seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées	27/03/2024 (Réévaluation)	Important uniquement : – en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-C $\geq 0,7$ g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée. – en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-C $\geq 0,7$ g/L) en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe. Insuffisant dans les autres situations de l'AMM	ASMR V dans la prise en charge

Dans les indications d'hypercholestérolémies primaires (hétérozygotes familiales et non familiales) et dyslipidémies mixtes où LEQVIO (inclisiran) est indiqué en association avec une statine seule, le seul comparateur cliniquement pertinent est EZETROL (ézétimibe).

Dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygotes familiales et non familiales) et dyslipidémies mixtes où LEQVIO (inclisiran) est indiqué en association avec une statine et d'autres thérapies hypolipémiantes (dernière ligne de traitement), les seuls comparateurs sont PRALUENT (alirocumab) et REPATHA (évolocumab) mais uniquement dans les périmètres des indications pour lesquels la Commission a octroyé un avis favorable au remboursement pour ces deux spécialités, à savoir :

- pour la prévention primaire : « en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes présentant une HFHe, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse » ;

- pour la prévention secondaire :
 - en ce qui concerne REPATHA (évolocumab) : « en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardio-vasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique, et non contrôlés (LDL-C $\geq$ 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée » ;
 - en ce qui concerne PRALUENT (alirocumab) : « en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c $\geq$ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée ».

Lorsque LEQVIO (inclisiran) est indiqué en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines, les CCP sont EZETROL (ézétimibe), QUESTRAN (cholestyramine) et les fibrates. Les spécialités PRALUENT (alirocumab) et REPATHA (évolocumab) représentent également des CCP dans cette situation mais uniquement dans les périmètres des indications décrits ci-dessus pour lesquels la Commission a octroyé un avis favorable au remboursement.

➔ Traitements non-médicamenteux

Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées chez certains patients avec une HFHe, en association aux médicaments hypolipémiants. Les indications de LDL-aphérèses selon les recommandations de la NSFA⁶ sont un taux de LDL-c > 3 g/L en prévention primaire malgré une prise en charge médicamenteuse optimale. Il est à noter cependant que les LDL-aphérèses sont très peu pratiquées en France chez les patients présentant une HFHe.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments réduisant la survenue d'évènements cardio-vasculaires chez les patients dyslipidémiques et les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie, non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé (bien conduit, à dose maximale) ou intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées, en complément des mesures hygiéno-diététiques.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

3.1.1 En prévention secondaire chez des patients avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie (périmètre de remboursement sollicité par le laboratoire)

Il est à noter que **le laboratoire n'a sollicité un remboursement qu'en prévention secondaire chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et**

⁶ Farnier et al. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse médicale 2013;42: 930- 950.

non familiale) ou une dyslipidémie mixte avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie.

L'évaluation de LEQVIO (inclisiran) dans ce périmètre restreint de l'AMM repose sur les données suivantes :

- **deux essais (ORION-10 et 11) de phase III, multicentriques, randomisés en double aveugle versus placebo**, en association à un traitement hypolipémiant chez des sujets présentant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie ou ayant un risque équivalent⁷, en échec des statines à la dose maximale tolérée ;
- **une étude SIRIUS de simulation de données (« essai in silico »)** pour mesurer l'effet à long terme de l'inclisiran sur 2 critères cliniques (un critère composite 3P-MACE comprenant le décès cardiovasculaire, l'IDM non fatal et l'AVC ischémique non fatal, et un critère comprenant les seuls décès cardiovasculaires) ;
- **une méta-analyse en réseau précédée de la construction d'un groupe contrôle de l'inclisiran**, visant à comparer l'efficacité et la tolérance de l'inclisiran versus des comparateurs actifs : l'alirocumab, l'acide bempédoïque, l'évolocumab et l'ézétimibe.

Le laboratoire a également fourni les données de l'étude d'extension ouverte de phase III des essais ORION-9, ORION-10, ORION-11 et ORION-3 (étude ORION-8), dont l'objectif était d'évaluer le maintien de l'efficacité et la tolérance de l'inclisiran à plus long terme (durée médiane de suivi de 35,5 mois). Du fait de sa conduite en ouvert, les données d'efficacité de cette étude ne seront pas décrites ; seules les données de tolérance seront prises en compte dans cet avis.

3.1.2 Autres situations cliniques couvertes par l'AMM

À ce jour, le laboratoire n'a pas sollicité de remboursement de LEQVIO (inclisiran) dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM, notamment chez les patients atteints de dyslipidémie en prévention primaire. Toutefois, bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

Les seules données disponibles évaluant la spécialité LEQVIO (inclisiran) dans des indications autres qu'en prévention secondaire chez des patients avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie, sont les résultats de l'étude ORION-9 évaluant l'efficacité et la tolérance de l'inclisiran chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe). L'objectif de cette étude phase III, randomisée en double aveugle *versus* placebo, était de **démontrer la supériorité de l'inclisiran par rapport au placebo** sur la réduction du taux de LDL-C après 510 jours de traitement chez 482 patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) avec un taux de LDL-C non contrôlé malgré l'utilisation de traitements hypolipémiants à la dose maximale tolérée.

⁷ Patients de l'étude ORION-11 définis comme ayant un risque équivalent à celui d'une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse : diabète de type 2, hypercholestérolémie familiale, patients dont le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire à 10 ans, évalué par le score de risque de Framingham ou un équivalent, nécessite un taux cible de LDL-C < 100 mg/dL.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

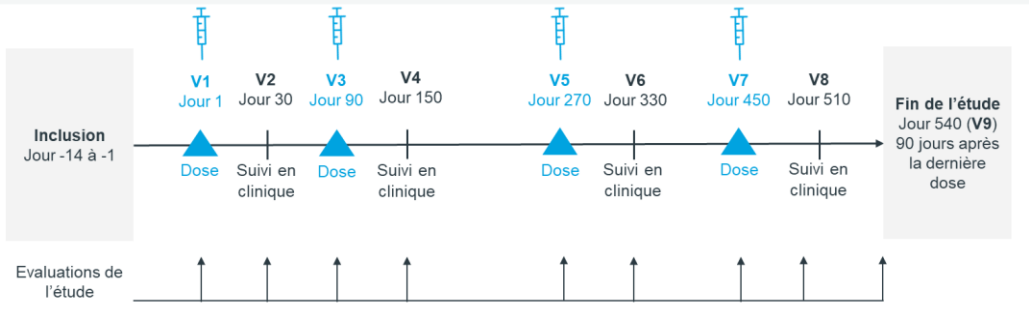
3.2.1 En prévention secondaire (périmètre de remboursement sollicité par le laboratoire)

3.2.1.1 Études ORION-10 et ORION-11⁸

Méthodologie commune des études ORION-10 et ORION-11		
Clinicaltrials.gov	NCT03399370 : ORION-10 États-Unis	NCT03400800 : ORION-11 Europe et Afrique du Sud
Objectif principal des études	Démontrer la supériorité de l'inclisiran par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-C après 18 mois de traitement chez des patients présentant une maladie cardio-neurovasculaire établie (ou à risque équivalent ⁹) non contrôlés malgré l'utilisation de traitements hypolipémiants à la dose maximale tolérée.	
Type des études	Études de phase III, de supériorité, multicentriques, randomisées en double aveugle <i>versus</i> placebo.	
Date et durée des études	– Dates de début des inclusions : 21/12/2017 – Date de fin des visites : 09/09/2019 – Date de l'extraction des données pour l'analyse finale : 13/09/2019 – Étude conduit dans 146 centres aux États-Unis.	– Dates de début des inclusions : 01/11/2017 – Date de fin des visites : 31/07/2019 – Date de l'extraction des données pour l'analyse finale : 15/08/2019 – Étude conduite dans 72 centres dans 8 pays (dont 64 en Europe).
Principaux critères d'inclusion	– Patients adultes (≥ 18 ans) ; – Antécédents de maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse (coronaropathie, maladie vasculaire cérébrale ou artériopathie périphérique) ou risque équivalent à celui d'une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse⁹ ; – LDL-C sérique ≥ 1,8 mmol/L (≥ 70 mg/dL) si maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie ou LDL-C ≥ 2,6 mmol/L (≥ 100 mg/dL) si sujets à risque équivalent à celui d'une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse ; – Triglycérides à jeun < 4,52 mmol/L (< 400 mg/dL) ; – Les patients traités par statines devaient avoir reçu la dose maximale tolérée (définie comme la dose maximale de statine pouvant être prise régulièrement sans effets indésirables intolérables) ; – Les patients ne recevant pas de statine devaient avoir eu des preuves documentées d'intolérance à toutes les doses d'au moins 2 statines différentes ; – Les patients sous traitement hypolipémiant (statine et/ou ézétimibe) devaient avoir été stabilisés pendant ≥ 30 jours avant l'inclusion et ne pas avoir de changement de médicament ou de dose prévus durant la participation à l'étude.	
Schéma des études	Le schéma des études ORION-10 et ORION-11 était similaire avec une durée d'étude de 18 mois (voir Figure 1).	

⁸ Ray, K. K. et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N. Engl. J. Med. 382, 1507–1519 (2020).

⁹ Patients de l'étude ORION-11 définis comme ayant un risque équivalent à celui d'une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse : diabète de type 2, hypercholestérolémie familiale, patients dont le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire à 10 ans, évalué par le score de risque de Framingham ou un équivalent, nécessite un taux cible de LDL-C < 100 mg/dL.

	 Figure 1 - Schéma des études ORION-10 et ORION-11
Traitements reçus	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir en association à un traitement hypolipémiant optimisé : – Groupe inclisiran : inclisiran 284 mg administré aux jours 1, 90, 270 et 450 par voie sous cutanée ; – Groupe contrôle : placebo (au même volume que l'inclisiran) administré aux jours 1, 90, 270 et 450 par voie sous cutanée. La randomisation a été stratifiée sur : – l'utilisation ou non de statines ou d'une autre thérapie hypolipémiante (pour ORION-10 et ORION-11) ; – le pays (pour ORION-11 seulement). Traitements concomitants Les traitements autorisés pendant la durée de l'étude étaient les suivants : – Thérapie hormonale de substitution ; – Médicaments hypolipémiants : les patients déjà sous traitement hypolipémiant stable ≥ 30 jours avant l'inclusion (comme les statines et/ou l'ézétimibe) devaient rester à la dose qu'ils ont reçue lors de leur participation au protocole initial, sauf indication clinique contraire ; – Médicaments prescrits pour traiter des pathologies préexistantes telles que le diabète et l'hypertension ; – Médicaments nécessaires au traitement d'un événement indésirable.
Co-critères de jugement principaux	– Variation relative (en %) du taux de LDL-C à J510 par rapport à l'inclusion ; – Variation relative moyenne (en %) du taux de LDL-C, ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] par rapport à l'inclusion. Ces critères étaient testés selon une hiérarchie au seuil de 5%. L'analyse a été réalisée sur la population ITT après imputation multiple (100 jeux imputés).
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires clés hiérarchisés : 1. Variation absolue du taux de LDL-C à J510 par rapport à l'inclusion ; 2. Variation absolue moyenne du taux de LDL-C ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] par rapport à l'inclusion ; 3. Variation relative des taux de PCSK9, de cholestérol total, de l'apolipoprotéine-B et de cholestérol non-HDL à J510 par rapport à l'inclusion. Ces critères étaient testés selon la procédure de Hochberg sur la population ITT.

	En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.
--	---

Population des études

Étude ORION-10

Au total, **1 561 patients** ont été inclus :

- 781 dans le groupe inclisiran,
- 780 dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes :

- l'âge moyen à l'inclusion était de 66 ans (compris entre 35 et 90 ans), 60 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus ;
- 69 % des patients étaient de sexe masculin ;
- le taux initial moyen de LDL-C était de 2,7 mmol/L (105 mg/dL) ;
- 91 % des patients présentaient une maladie coronarienne, 17 % une maladie vasculaire cérébrale et 11 % une maladie artérielle périphérique ;
- 89 % des patients recevaient un traitement à base de statines (63 % avec un traitement par statines seules) : 69 % étaient sous statines d'intensité élevée, 19 % étaient sous statines d'intensité moyenne, 1 % étaient sous statines d'intensité faible et 11 % n'étaient pas sous statines. Les statines les plus fréquemment administrées étaient l'atorvastatine et la rosuvastatine ;
- 31 % des patients recevaient un autre traitement hypolipémiant associé ou non à une statine (10 % des patients seulement recevaient de l'ézétimibe) ;
- 22 % des patients présentaient une intolérance partielle ou totale aux statines.

Dans le groupe inclisiran, 7,7 % des patients (60 / 781) ont arrêté l'étude avec pour raisons principales : le retrait du consentement pour 3,1 % des patients (24 / 781), les décès pour 1,5 % des patients (12 / 781) et la survenue d'un événement indésirable pour 1 % des patients (8 / 781).

Dans le groupe placebo, 11 % des patients (86 / 780) ont arrêté l'étude avec pour raisons principales : le retrait du consentement pour 4,4 % des patients (34 / 780), le décès pour 1,4 % des patients (11 / 780) et la survenue d'un événement indésirable pour 0,6 % des patients (5 / 780).

Étude ORION-11

Au total, **1 617 patients** ont été inclus :

- 810 dans le groupe inclisiran,
- 807 dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes :

- l'âge moyen à l'inclusion était de 65 ans (compris entre 20 et 88 ans), 55 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus,
- 72 % des patients étaient de sexe masculin ;
- le taux initial moyen de LDL-C était de 2,7 mmol/L (105 mg/dL) ;
- 87 % des patients avaient une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie dont 88 % présentaient une maladie coronarienne, 17 % une maladie vasculaire cérébrale et 10 % une maladie artérielle périphérique ;

- 12,6 % des patients présentaient une maladie avec un risque équivalent à celui d'une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse ;
- 95 % des patients recevaient un traitement à base de statines (85 % avec un traitement par statine seule) : 78 % étaient sous statines d'intensité élevée, 15,5 % étaient sous statines d'intensité moyenne, 0,4 % étaient sous statines d'intensité faible et 5 % n'étaient pas sous statine. Les statines les plus fréquemment administrées étaient l'atorvastatine et la rosuvastatine ;
- 12 % des patients recevaient un autre traitement hypolipémiant associé ou non à une statine (7 % des patients seulement recevaient de l'ézétimibe) ;
- 11 % des patients présentaient une intolérance partielle ou totale aux statines.

Dans le groupe inclisiran, 4,7 % des patients (38 / 810) ont arrêté l'étude avec pour raisons principales : le décès pour 1,7 % des patients (14 / 810), le retrait du consentement pour 1,6 % des patients (16 / 810) et la survenue d'un événement indésirable pour 0,5 % des patients (4 / 810).

Dans le groupe placebo, 4,6 % des patients (37 / 807) ont arrêté l'étude avec pour raisons principales : le retrait du consentement pour 2,1 % des patients (17 / 807) et le décès pour 1,9 % des patients (15 / 807). Aucun arrêt de traitement à la suite d'un événement indésirable n'a été observé dans le groupe placebo.

Résultats sur les co-critères de jugement principaux (population ITT)

→ Variation relative (en %) du taux de LDL-C entre l'inclusion et J510

À J510, l'inclisiran a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation relative du taux de LDL-C par rapport à l'inclusion dans les 2 études :

- étude ORION-10 : - 56,3 % vs 1,3 % ; $\Delta = - 57,6 \%$ ($IC_{95\%} = [- 60,9 ; - 54,4]$; $p < 0,0001$) ;
- étude ORION-11 : - 49,3 % vs 4,2 % ; $\Delta = - 53,5 \%$ ($IC_{95\%} = [- 56,7 ; - 50,4]$; $p < 0,0001$).

→ Variation relative moyenne (en %) du taux de LDL-C, ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] par rapport à l'inclusion

L'inclisiran a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation relative moyenne du taux de LDL-C sur la période [J90 – J540] par rapport à l'inclusion dans les 2 études :

- étude ORION-10 : - 51,3 % vs 2,5 % ; $\Delta = - 53,8 \%$ ($IC_{95\%} = [- 56,2 ; - 51,3]$; $p < 0,0001$) ;
- étude ORION-11 : - 45,8 % vs 3,4 % ; $\Delta = - 49,2 \%$ ($IC_{95\%} = [- 51,6 ; - 46,8]$; $p < 0,0001$).

Dans l'ensemble, les résultats des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupes prévues au protocole pour les co-critères de jugement principaux ont été cohérents avec ceux présentés dans l'analyse principale.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (population ITT)

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés des études ORION-10 et ORION-11 sont présentés dans le Tableau 2 et ont montré **des différences statistiquement significatives en faveur de l'inclisiran par rapport au placebo sur les 3 critères de jugements secondaires hiérarchisés** évaluant les variations d'autres paramètres lipidiques par rapport à l'inclusion.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés des études ORION-10 et ORION-11

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	ORION-10		ORION-11	
	Groupe placebo (N = 780)	Groupe inclisiran (N = 781)	Groupe placebo (N = 807)	Groupe inclisiran (N = 810)
Critère n°1 : Variation absolue du taux de LDL-C à J510 par rapport à l'inclusion				
Moyenne des moindres carrés, % [IC95%]	-2,06 [-4,36 ; 0,24]	-56,18 [-58,47 ; -53,90]	0,96 [-1,26 ; 3,18]	-50,91 [-53,14 ; -48,67]
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	-54,12 [-57,37 ; -50,88] ; p < 0,0001		-51,87 [-55,01 ; -48,72] ; p < 0,0001	
Critère n°2 : Variation absolue moyenne du taux de LDL-C ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] par rapport à l'inclusion				
Moyenne des moindres carrés, % [IC95%]	-0,39 [-2,14 ; 1,37]	-53,66 [-55,41 ; -51,92]	0,31 [-1,42 ; 2,04]	-48,63 [-50,37 ; -46,89]
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	-53,28 [-55,75 ; -50,80] ; p < 0,0001		-48,94 [-51,39 ; -46,48] ; p < 0,0001	
Critère n°3 : Variation relative (en %) des taux de PCSK9, de cholestérol total, de l'Apo-B et du cholestérol non-HDL à J510 par rapport à l'inclusion				
Variation relative (en %) du taux de PCSK9 au jour 510 par rapport à l'inclusion (modèle PMM)				
Moyenne des moindres carrés, % [IC95%]	13,52 [9,28 ; 17,77]	-69,78 [-73,88 ; -65,67]	15,62 [13,72 ; 17,53]	-63,64 [-65,55 ; -61,74]
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	-83,30 [-89,25 ; -77,34] ; p < 0,0001		-79,27 [-81,97 ; -76,57] ; p < 0,0001	
Variation relative (en %) du taux de cholestérol total au jour 510 par rapport à l'inclusion (modèle PMM)				
Moyenne des moindres carrés, % [IC95%]	-0,42 [-1,95 ; 1,11]	-33,56 [-35,09 ; -32,03]	1,79 [0,38 ; 3,21]	-28,00 [-29,40 ; -26,60]
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	-33,13 [-35,30 ; -30,97] ; p < 0,0001		-29,79 [-31,78 ; -27,81] ; p < 0,0001	
Variation relative (en %) du taux de l'ApoB au jour 510 par rapport à l'inclusion (modèle PMM)				
Moyenne des moindres carrés, % [IC95%]	-1,72 [-3,46 ; 0,02]	-44,81 [-46,52 ; -43,10]	0,79 [-0,82 ; 2,41]	-38,15 [-39,76 ; -36,54]
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	-43,09 [-45,50 ; -40,67] ; p < 0,0001		-38,94 [-41,21, -36,67] ; p < 0,0001	
Variation relative (en %) du taux de cholestérol non-HDL au jour 510 par rapport à l'inclusion (modèle PMM)				
Moyenne des moindres carrés, % [IC95%]	-0,05 [-2,08 ; 1,99]	-47,41 [-49,44 ; -45,38]	2,15 [0,22 ; 4,09]	-41,16 [-43,09 ; -39,24]
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	-47,36 [-50,25 ; -44,47] ; p < 0,0001		-43,32 [-46,04 ; -40,60] ; p < 0,0001	

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études ORION-10 et ORION-11 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2.1.2 Étude « in silico » SIRIUS

Objectif de l'étude

Dans l'attente des résultats des essais cliniques évaluant l'inclisiran par rapport au placebo sur des critères de morbi-mortalité (ORION-4 et VICTORION-2P) et en complément des données des études de phase III ORION-10 et ORION-11, le laboratoire a réalisé une étude de simulation (ou « in silico ») SIRIUS. L'objectif était de prédire, à partir de données simulées, l'efficacité de l'inclisiran en termes de

morbi-mortalité cardiovasculaire comparativement aux alternatives disponibles chez des patients non contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé, sur les critères 3P-MACE (composite de décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC ischémique non fatal) et sur la mortalité cardiovasculaire en prévention secondaire dans une population présentant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie avec un LDL-C élevé.

Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une étude de simulation (« in silico ») qui génère des données virtuelles (non observées) en appliquant divers scénarios de traitement à une population virtuelle via l'utilisation de deux grands types de modélisations :

- des modèles « mécanistiques » basés sur les connaissances disponibles sur la physiopathologie de l'athérosclérose avec de très nombreux paramètres, traduites par des équations décrivant les relations entre les processus biologiques impliqués et les facteurs de risque clinico-biologiques conduisant à la croissance/rupture de plaques athéromateuses. Ces équations différentielles modélisent sous diverses hypothèses la cinétique des réactions biochimiques impliquées dans l'homéostasie des lipoprotéines, l'évolution de la composition et de la taille des plaques d'athérosclérose au cours du temps et prédisent la survenue d'événements cliniques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, événement ischémique majeur des membres inférieurs) directement liés à la rupture des plaques ;
- les décès d'origine cardiovasculaire liés aux événements cliniques (IDM et AVC ischémique fatals) et à d'autres causes sont prédits par un modèle « phénoménologique » statistique (construit sur des données antérieures) ; il s'agit d'un modèle de Cox de prédiction du risque de ces événements à 20 mois¹⁰ calibré aux données de l'essai FOURIER¹¹ avec une loi exponentielle comme fonction de survie de base (supposant un risque constant sur 5 ans).

Les traitements (statines, ézétimibe, evolocumab et inclisiran) ont également été intégrés dans le modèle sous plusieurs hypothèses de pharmacocinétique (pour les statines et l'ézétimibe uniquement) et leurs mécanismes d'action sur l'homéostasie des lipoprotéines en tenant compte de l'impact des facteurs de risque inclus dans le modèle mécanistique (exemple : diabète, sexe et poids).

Résultats

Les résultats de cette simulation « in silico » SIRIUS sont considérés de nature exploratoire puisqu'ils reposent sur des données simulées selon une construction hypothétique de la réalité qui modélise les connaissances disponibles et jugées pertinentes sur le mécanisme de la maladie. La traduction mathématique de cette construction, reposant sur de nombreuses hypothèses, vise à illustrer la dynamique de la maladie et ainsi permettre la prédiction sur des données simulées d'événements cliniques à 5 ans avec une incertitude sous réserve d'hypothèses valides. La crédibilité de ces prédictions repose sur les résultats de calibration, validation et robustesse du modèle, non vérifiables en l'absence de données observées. Le modèle (utilisant un modèle mathématique fondé sur des hypothèses déterministes et un modèle statistique de prédiction du risque à 20 mois utilisé pour une extrapolation à 5 ans) ne permet pas de prédire les effets non connus ou délétères du traitement.

Dans l'attente des résultats des essais cliniques comparatifs sur des critères de morbi-mortalité (ORION-4 et VICTORION-2P), ces données représentent une prédiction non vérifiable de

¹⁰ Wilson, P. W. F. et al. An International Model to Predict Recurrent Cardiovascular Disease. Am. J. Med. 125, 695-703.e1 (2012).

¹¹ Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al.. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304224.

l'efficacité de l'inclisiran obtenue par simulation. Elles sont donc considérées comme des données exploratoires et ne seront par conséquent pas décrites dans cet avis.

3.2.1.3 Données issues de la méta-analyse en réseau (Burnett 2022)¹²

Objectif et méthodologie

L'objectif de cette méta-analyse en réseau (*Network metaanalysis, NMA*) était de comparer l'inclisiran en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux autres traitements disponibles en prévention secondaire dans la population présentant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie avec un LDL-C non contrôlé malgré l'utilisation d'une statine à la dose maximale tolérée.

Une revue systématique de la littérature des essais contrôlés randomisés (ECR) a été réalisée en avril 2020 et actualisée en avril 2023, afin d'identifier les comparateurs pertinents pour l'inclisiran. Parmi ces ECR, ceux conduits chez des patients atteints d'hypercholestérolémie et présentant un risque cardiovasculaire modéré à élevé (HFHe ou maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie) ont été évalués pour déterminer la faisabilité d'une comparaison indirecte avec l'inclisiran.

La comparaison indirecte par méta-analyse en réseau (MAR) a été conduite de la façon suivante :

- pour l'inclisiran, les données des essais ORION-1/10/11/15 et 18 ont été groupées ;
- les comparateurs retenus ont été l'alirocumab (aux doses de 150 mg toutes les 2 semaines et 300 mg toutes les 4 semaines, supposées équivalentes), l'acide bempédoïque (en monothérapie ou avec l'ézétimibe), l'évolocumab (aux doses de 140mg toutes les 2 semaines et 420mg toutes les 4 semaines, supposées équivalentes), l'ézétimibe et le placebo ;
- des estimations bayésiennes de modèles à effets fixes et à effets aléatoires (retenues en analyses principales car plus appropriées compte tenu du nombre d'études par nœud et de l'hétérogénéité dans les caractéristiques des patients/essais) ont été réalisées et des probabilités de classement du meilleur traitement, et que l'inclisiran soit meilleur que chaque comparateur, ont été calculées.

Population

Au total, 53 ECR ont été évalués et classés selon la population cible :

- maladie cardiovasculaire athérosclérotique établie / risque équivalent ;
- hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe).

Seules les données concernant les deux populations d'intérêt ont été présentées par le laboratoire : les patients atteints de maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse ou les patients avec un risque équivalent à celui d'une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse, parmi lesquels :

- les patients traités par une statine à la dose maximale tolérée et avec un taux de LDL-C non contrôlé ;
- et les patients intolérants aux statines et avec un taux de LDL-C non contrôlé.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal a été la variation (en %) du taux de LDL-C à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

¹² Burnett, H. et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 38, 777–784 (2022).

La majorité des études présentant des résultats à 24 semaines, cette durée a été sélectionnée pour l'évaluation du critère de jugement d'efficacité dans l'analyse de référence.

Résultats (voir Annexe 1 et Annexe 2)

Chez les patients traités par une statine à la dose maximale tolérée et avec un taux de LDL-C non contrôlé, les résultats de la MAR rapportent une réduction plus importante du taux de LCL-C à 24 semaines par rapport à l'inclusion avec l'inclisiran *versus* l'ézétimibe, l'acide bempédoïque, l'association acide bempédoïque + ézétimibe et le placebo chez les patients atteints de maladie cardio-neuro-vasculaire athéroscléreuse et traités par statines à la dose maximale tolérée. Les résultats n'ont pas rapporté de différence sur ce même critère par rapport aux deux autres anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (alirocumab et évolocumab).

Chez les patients intolérants aux statines et avec un taux de LDL-C non contrôlé, les résultats de la MAR rapportent une réduction plus importante du taux de LCL-C à 24 semaines par rapport à l'inclusion avec l'inclisiran uniquement *versus* l'acide bempédoïque et le placebo. Les résultats n'ont pas rapporté de différence sur ce même critère par rapport à l'ézétimibe, à l'association acide bempédoïque + ézétimibe et aux deux autres anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (alirocumab et évolocumab).

Malgré des hypothèses de consistance et de transitivité (cohérence entre résultats des comparaisons directes et indirectes sur les boucles fermées) a priori vérifiées (lorsqu'elles étaient évaluable), les résultats de cette méta-analyse en réseau sont à interpréter avec prudence compte tenu des limites suivantes :

- les réseaux sont faiblement connectés (i.e. avec peu de comparateurs communs), avec de nombreux nœuds ne comportant qu'une seule étude (éléments faibles du réseau), une épaisseur moyenne faible de l'ordre de 2 (nombre total d'études divisé par le nombre total d'arêtes), l'inclisiran étant situé à une extrémité du réseau ;
- l'hypothèse de similarité/homogénéité des essais du réseau (en termes de modificateurs d'effet tels que les caractéristiques des patients ou des essais) est sujette à caution du fait des différences sur la prise de l'ézétimibe, sur les doses des hypolipémiants, sur les types de statines ou l'intolérance aux statines, sur la mesure du risque cardio-vasculaire, sur la durée du suivi et sur la mesure de la variation du taux LDL-C fixée à S24 même en l'absence de données ;
- l'hypothèse d'homogénéité sur les comparaisons 2 à 2 a été souvent rejetée ;
- les classements non accompagnés d'estimations de probabilités ont pu conduire à des erreurs d'interprétation dues à une focalisation excessive sur le rang « le plus probable ».

3.2.2 Dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez l'adulte (indication de l'AMM non sollicitée pour le remboursement par le laboratoire)

3.2.2.1 Étude ORION-9

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique (47 centres), internationale (8 pays), randomisée en double aveugle *versus* placebo, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'inclisiran en association à un traitement hypolipémiant sur la réduction du taux de LDL-C après 510 jours de traitement chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) avec un taux de LDL-C non contrôlé malgré l'utilisation de traitements hypolipémiants à la dose maximale tolérée.

La durée de l'étude était de 18 mois (voir Figure 2). L'étude a débuté le 28/11/2017 (1er patient inclus) et a pris fin le 27/08/2019 (dernière visite de suivi du dernier patient).

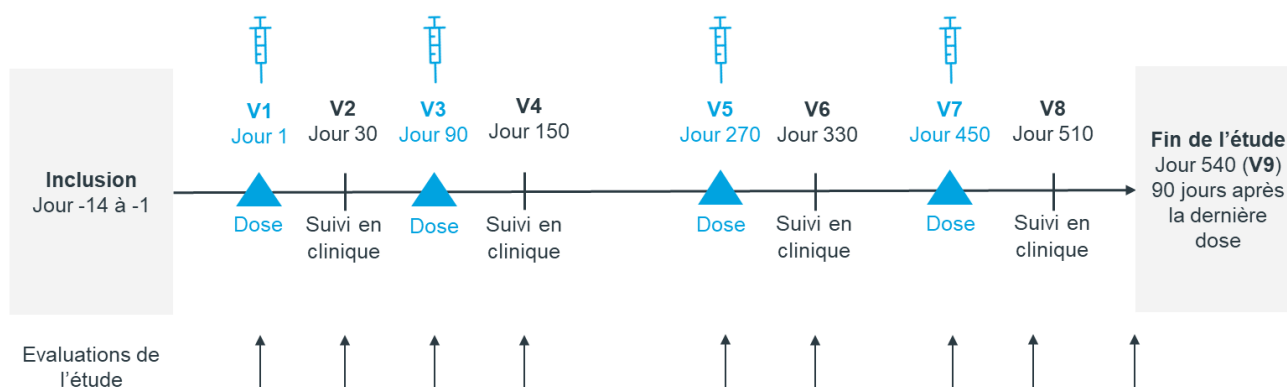


Figure 2 : Étude ORION-9 : schéma de l'étude

Les patients inclus étaient des sujets adultes avec un diagnostic d'HFHe réalisé par génotypage ou d'après des critères cliniques (critères de Simon Broome ou de l'OMS/du *Dutch Lipid Network*). Ils étaient traités par une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autre traitement hypolipémiant, tel que l'ézétimibe, et nécessitaient une réduction supplémentaire du LDL-C (LDL-C sérique $\geq 2,6$ mmol/L [≥ 100 mg/dL] et triglycérides à jeun $< 4,52$ mmol/L [< 400 mg/dL] à l'inclusion).

Traitements reçus

Un total de 482 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe inclisiran (n = 242)** : inclisiran 284 mg administré aux jours 1, 90, 270 et 450 par voie sous cutanée ;
- **Groupe placebo (n = 240)** : placebo (à même volume que l'inclisiran) administré aux jours 1, 90, 270 et 450 par voie sous cutanée.

La randomisation a été stratifiée selon l'utilisation ou non de statines ou d'une autre thérapie hypolipémiante et selon le pays.

Les traitements autorisés pendant la durée de l'étude étaient les suivants :

- thérapie hormonale de substitution ;
- médicaments hypolipémiants : les patients déjà sous traitement hypolipémiant stable ≥ 30 jours avant l'inclusion (comme les statines et/ou l'ézétimibe) devaient rester à la dose qu'ils ont reçue lors de leur participation au protocole initial, sauf indication clinique contraire ;
- médicaments prescrits pour traiter des pathologies préexistantes telles que le diabète et l'hypertension ;
- médicaments nécessaires au traitement d'un évènement indésirable.

En ce qui concerne les arrêts de traitement durant l'étude :

- 2,9 % des patients (7 / 242) du groupe inclisiran ont arrêté l'étude dont 5 patients avec le motif de justification « autres raisons » (incluant des déménagements et des patients exclus car randomisés à tort). Par ailleurs, 1 patient a été perdu de vue et 1 patient du groupe inclisiran est décédé en cours d'étude. Aucun autre patient n'a arrêté l'étude à la suite d'un évènement indésirable ;
- 3,8 % des patients (9 / 240) du groupe placebo ont arrêté l'étude avec pour raisons principales : le retrait du consentement pour 4 patients et la perte de vue pour 2 patients. Par ailleurs, 1 patient du groupe placebo est décédé en cours d'étude. Aucun autre patient n'a arrêté l'étude à la suite d'un évènement indésirable.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes de traitement :

- **l'âge moyen était de 55 ans** (compris entre 21 et 80 ans), 22 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus ;
- 53 % des patients étaient de sexe féminin ;
- le taux initial moyen de LDL-C à l'inclusion était de 4,0 mmol/l (153 mg/dl) ;
- **la majorité des patients (73 %) étaient traités en prévention primaire (et présentaient un risque équivalent à une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse¹³) et 27 % des patients présentaient une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie et étaient donc traités en prévention secondaire ;**
- **74 % des patients étaient sous statines d'intensité élevée**, 15 % étaient sous statines d'intensité moyenne et 10 % n'étaient pas sous statine (les statines les plus fréquemment administrées étaient l'atorvastatine et la rosuvastatine) ;
- **52 % des patients étaient traités par ézétimibe ;**
- 25 % des patients présentaient une intolérance partielle ou totale aux statines.

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux ont été :

- **la variation relative (en %) du taux de LDL-C à J510 par rapport à l'inclusion ;**
- **la variation relative moyenne (en %) du taux de LDL-C, ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] par rapport à l'inclusion.**

Ces critères étaient testés selon une hiérarchie au seuil de 5%. L'analyse a été réalisée sur la population ITT après imputation multiple (100 jeux imputés) pour le 1^{er} co-critère de jugement principal et selon un modèle de mélange de profils (PMM) basé sur le contrôle pour le 2^{ème} co-critère de jugement principal.

Les critères de jugement secondaires clés hiérarchisés ont été :

- 1. la variation absolue du taux de LDL-C à J510 par rapport à l'inclusion ;**
- 2. la variation absolue moyenne du taux de LDL-C ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] par rapport à l'inclusion ;**
- 3. la variation relative des taux de PCSK9, de cholestérol total, de l'apolipoprotéine-B et de cholestérol non-HDL à J510 par rapport à l'inclusion.**

Ces critères étaient testés selon la procédure de Hochberg sur la population ITT.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur les co-critères de jugement principaux (population ITT)

➔ Variation relative (en %) du taux de LDL-C entre l'inclusion et J510

À J510, l'inclisiran a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation relative du taux de LDL-C par rapport à l'inclusion : - 41,2 % vs 8,4 % ; $\Delta = - 49,5 \%$ (IC_{95%} = [- 55,0 ; - 44,0] ; $p < 0,0001$) ;

¹³ Patients de l'étude ORION-9 définis comme ayant un risque équivalent à celui d'une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse : diabète de type 2, hypercholestérolémie familiale, patients dont le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire à 10 ans, évalué par le score de risque de Framingham ou un équivalent, nécessite un taux cible de LDL-C < 100 mg/dL.

➔ **Variation relative moyenne (en %) du taux de LDL-C, ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] par rapport à l'inclusion**

L'inclisiran a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation relative moyenne du taux de LDL-C sur la période [J90 – J540] par rapport à l'inclusion : - 38,1 % vs 6,2 % ; Δ = - 44,3 % (IC_{95%} = [- 48,5 ; - 40,1] ; $p < 0,0001$).

Les résultats des analyses de sensibilité prévues au protocole pour les co-critères de jugement principaux ont été cohérents avec ceux présentés dans l'analyse principale.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés dans le Tableau 3 et ont montré **des différences statistiquement significatives en faveur de l'inclisiran par rapport au placebo sur les 3 critères de jugements secondaires hiérarchisés** évaluant les variations d'autres paramètres lipidiques par rapport à l'inclusion.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude ORION-9

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Groupe placebo (N = 780)	Groupe inclisiran (N = 781)
Critère n°1 : Variation absolue du taux de LDL-C à J510 par rapport à l'inclusion (modèle PMM)		
Moyenne des moindres carrés, % [IC95%]	9,94 [4,10 ; 15,78]	-58,95 [-64,75 ; -53,15]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-68,89 [-77,11 ; -60,67] ; p < 0,0001	
Critère n°2 : Variation absolue moyenne du taux de LDL-C ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] par rapport à l'inclusion (modèle PMM)		
Moyenne des moindres carrés, % [IC95%]	6,17 [1,72 ; 10,62]	-56,58 [-60,98 ; -52,17]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-62,74 [-69,01 ; -56,48] ; p < 0,0001	
Critère n°3 : Variation relative (en %) des taux de PCSK9, de cholestérol total, de l'Apo-B et du cholestérol non-HDL à J510 par rapport à l'inclusion		
Variation relative (en %) du taux de PCSK9 au jour 510 par rapport à l'inclusion (modèle PMM)		
Moyenne des moindres carrés, % [IC95%]	17,66 [13,91 ; 21,42]	-60,68 [-64,40 ; -56,96]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-78,34 [-83,65 ; -73,04] ; p < 0,0001	
Variation relative (en %) du taux de cholestérol total au jour 510 par rapport à l'inclusion (modèle PMM)		
Moyenne des moindres carrés, % [IC95%]	6,66 [3,96 ; 9,36]	-25,11 [-27,83 ; -22,39]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-31,77 [-35,59 ; -27,94] ; p < 0,0001	
Variation relative (en %) du taux de l'ApoB au jour 510 par rapport à l'inclusion (modèle PMM)		
Moyenne des moindres carrés, % [IC95%]	2,93 [0,14 ; 5,71]	-33,14 [-35,91 ; -30,36]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-36,06 [-39,99 ; -32,14] ; p < 0,0001	
Variation relative (en %) du taux de cholestérol non-HDL au jour 510 par rapport à l'inclusion (modèle PMM)		
Moyenne des moindres carrés, % [IC95%]	7,43 [3,93 ; 10,92]	-34,93 [-38,46 ; -31,40]

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude ORION-9 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

LEQVIO (inclisiran) a obtenu sa première AMM le 9 décembre 2020 en Europe dans le traitement des patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou d'une dyslipidémie mixte, en association avec une statine seule ou avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, ou seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Au 31 décembre 2023, environ 46 361 patients avaient été inclus dans le programme de développement clinique, dont 25 266 ont reçu au moins une dose d'inclisiran. Depuis sa mise sur le marché, l'estimation de l'exposition cumulative à l'inclisiran est d'environ 135 296 patients-années (42 328 patients-années dans l'Union Européenne, 47 112 patients-années aux Etats-Unis & Canada et 45 462 patients-années dans le reste du monde).

D'après les données du dernier *Periodic safety update report* (PSUR 5 présentant des données couvrant la période du 01/01/2023 au 31/12/2023 et des données cumulées), les 3 Systèmes Classe Organe (S.O.C.) regroupant le plus d'effets indésirables avec l'inclisiran (> 10 % du total des EI) ont été par ordre décroissant :

- les troubles généraux et anomalies au site d'administration (30,2 %) : l'EI le plus fréquent de ce SOC a été l'inefficacité médicamenteuse (6,6 %), puis les douleurs au site d'injection (2,1 %) et l'érythème au site d'injection (2,0 %) ;
- les affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (16,1 %) : les 3 EI les plus fréquents de ce SOC ont été les myalgies (4,9 %), les arthralgies (3,7 %) et les douleurs des extrémités (1,6 %) ;
- les EI relatifs aux investigations (14,6 %) : les 3 EI les plus fréquents de ce SOC ont été une augmentation des LDL (5,2 %), une augmentation du cholestérol sanguin (0,8 %) et une augmentation des triglycérides sanguins (0,6 %).

Les données de sécurité issues des PSUR décrivant le profil de tolérance de l'inclisiran sont en accord avec les données issues des essais cliniques. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence pendant la période couverte par le PSUR 5.

Le résumé des risques du PGR de LEQVIO (inclisiran) (version 2.0, 23/05/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Utilisation à long terme Utilisation lors de la grossesse et de l'allaitement Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère

Le PGR prévoit de poursuivre le suivi et l'évaluation des informations manquantes à travers le plan de pharmacovigilance et les activités de minimisation des risques.

D'après les données des études ORION-10 et ORION-11, 3 174 patients ont été inclus dans l'analyse groupée de la tolérance (1 592 dans le groupe inclisiran et 1 582 dans le groupe placebo ; soit 1

559 sujets issus de l'étude ORION-10 et 1 615 de l'étude ORION-11). La durée d'exposition moyenne au traitement a été similaire entre les deux groupes, soit environ 74 semaines.

L'inclisiran a présenté un profil de tolérance favorable et comparable à celui du placebo (78,2 % d'événements indésirables [EI] rapportés dans les deux groupes), à l'exception des réactions au site d'injection qui ont été plus fréquentes avec l'inclisiran (2,1 % *versus* 0,1 %).

La fréquence des EI graves (22,4 % et 24,4 %), des EI conduisant à l'interruption du traitement (2,6 % et 2,2 %) et des décès (1,6 % dans les deux groupes) a été similaire entre les deux groupes de traitements (respectivement inclisiran et placebo). Dans le groupe inclisiran, les EI graves les plus fréquents ont été : la maladie coronarienne (1,5 %), l'infarctus du myocarde aigu (1,2 %), l'angine de poitrine (1,3 %) et la fibrillation auriculaire (1,3 %). L'analyse de l'incidence des MACE (événements cardiovasculaires majeurs) à travers les données de tolérance des études ORION-10 et ORION-11 est détaillée dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Études ORION-10 et ORION-11 : incidence des MACE (population de tolérance)

	ORION-10				ORION-11			
	Groupe placebo (N = 778)		Groupe inclisiran (N = 781)		Groupe placebo (N = 804)		Groupe inclisiran (N = 811)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
MACE*	79	10,2	58	7,4	83	10,3	63	7,8
Mortalité cardio-vasculaire	5	0,6	8	1	10	1,2	9	1,1
Arrêts cardiaques ressuscités	1	0,1	1	0,1	0	0,0	3	0,4
IDM non fatals	64	8,2	72	5,1	68	8,5	49	5,8
AVC (ischémiques et hémorragiques) non fatals	10	1,3	11	1,4	7	0,9	4	0,5

* Définis comme des décès d'origine cardiovasculaire, des arrêts cardiaques ressuscités, des IDM non fatals et des accidents vasculaires cérébraux (ischémiques et hémorragiques) non fatals.

Les EI graves relatifs à des cancers ont été rapportés dans des proportions similaires entre les deux groupes.

Les EI liés au traitement ont été rapportés dans une proportion plus importante dans le groupe inclisiran par rapport au groupe placebo (14,4 % *versus* 10,6 %). Cette différence s'explique par l'incidence supérieure dans le groupe inclisiran de réactions au site d'injection.

Au total, 52 décès ont été rapportés dans les deux études dont 26 patients (1,6 %) dans chacun des groupes étudiés. La cause principale des décès était d'origine cardiovasculaire pour 15 patients (0,9 %) dans le groupe placebo et 17 patients (1,1 %) dans le groupe inclisiran. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement par les investigateurs.

D'après les données de l'étude ORION-9, à l'exception d'un patient randomisé, tous ont reçu au moins une dose de traitement (240 avec le placebo et 241 avec l'inclisiran) et ont été inclus dans la population de tolérance. La durée d'exposition moyenne au traitement a été similaire entre les deux groupes, soit environ 77 semaines. L'inclisiran a présenté un profil de tolérance favorable et quasiment comparable à celui du placebo (76,8 % d'EI rapportés dans le groupe inclisiran et 71,7 % dans le groupe placebo), à l'exception des réactions au site d'injection qui ont été plus fréquentes avec l'inclisiran (9,1 % *versus* aucune dans le groupe placebo).

La fréquence des EI graves a été plus élevée dans le groupe placebo (13,8 %) que dans le groupe inclisiran (7,5 %). La fréquence des EI graves (4,1 % et 5,8 %), des EI conduisant à l'interruption du traitement (1,2 % et 0 %) et des décès (0,4 % dans les deux groupes) a été quasiment similaire entre les deux groupes de traitements (respectivement inclisiran et placebo). Dans le groupe inclisiran, les EI graves les plus fréquent ont été la sténose de la valve aortique (0,8 %) et l'infarctus du myocarde (0,8 %).

Les EI liés au traitement ont été rapportés dans une proportion plus importante dans le groupe inclisiran par rapport au groupe placebo (24,1 % *versus* 4,2 %). Cette différence s'explique par l'incidence supérieure dans le groupe inclisiran des réactions au site d'injection.

Au total, 2 décès ont été rapportés dans l'étude correspondant à 1 patient dans chacun des groupes de traitement (un accident de la route dans le groupe placebo et un arrêt cardiaque dans le groupe inclisiran). Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement par les investigateurs.

D'après les données de l'étude d'extension ORION-8 (étude d'extension en ouvert des essais ORION-9, ORION-10, ORION-11 et ORION-3, sur un suivi de plus de 6 ans), le profil de tolérance de l'inclisiran à plus long terme était favorable et cohérent avec celui rapporté dans les études pivots. Aucun nouveau signal de tolérance n'était observé au cours de cette étude.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

L'inclisiran (LEQVIO) est une nouvelle thérapie inhibant la synthèse de PCSK9 qui s'administre en une seule injection sous-cutanée : une première fois, puis à 3 mois et enfin tous les 6 mois. Cette spécialité a donc une fréquence d'administration plus faible par rapport aux autres thérapies hypolipémiantes disponibles en France à ce jour. Il est à noter que l'inclisiran doit être administré par un professionnel de santé.

3.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Maladies cardio-neurovasculaires (prévention secondaire)		
ORION-4 NCT03705234	Étude de Phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, contrôlée versus Placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à 5 ans d'inclisiran sur le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur (défini par les décès coronariens, IDM, AVC fatal ou non, revascularisations coronariennes urgentes) , chez des patients atteints de maladies cardio-neurovasculaires établies et non contrôlés sur leur taux de cholestérol (LDL-C ≥ 1,5 mmol/L (60 mg/dl ou TC ≥ 3,5 mmol/L) malgré la prise d'une statine ou non (si intolérance).	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Juillet 2026
VICTORION-2P NCT05030428	Étude de Phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, contrôlée versus Placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à 5 ans d'inclisiran sur le délai de survenue du premier événement	Fin collecte des données pour

	cardiovasculaire majeur 3P-MACE (défini par les décès cardiovasculaires, IDM non fatal, AVC ischémique non fatal), chez des patients atteints de maladies cardio-neurovasculaires établies et non contrôlés sur leur taux de cholestérol (LDL-C $\geq$ 70 mg/dl) malgré la prise d'une statine HI+/- ézétimibe.	analyse critère principal : Octobre 2027
VICTORION-INITIATE NCT04929249	Étude de Phase III, multicentrique, randomisée visant à évaluer l'effet d'une stratégie de prise en charge "Inclisiran First" par rapport aux soins habituels chez les patients adultes atteints de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie et présentant un taux élevé de LDL-C $\geq$ 70 mg/dL ou non-HDL-C $\geq$ 100 mg/dL malgré un traitement par statines à dose maximale toléré	Fin de l'étude : Septembre 2023
V-INCEPTION NCT04873934	Étude de Phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert comparant une stratégie de prise en charge intensive du taux de LDL-C en sortie d'hospitalisation incluant inclisiran versus une prise en charge conventionnelle chez des patients avec un SCA récent.	Fin de l'étude : Août 2024
VICTORION DIFFERENCE NCT05192941	Étude de phase IV multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et en groupes parallèles, évaluant le délai de réduction du LDL-C en cas d'administration précoce de l'inclisiran en ajout d'une statine de haute intensité à dose maximale tolérée (rosuvastatine) comparativement à un traitement par placebo en ajout de rosuvastatine (conforme à l'algorithme thérapeutique hypolipémiant préconisé par les recommandations européennes, ESC 2019).	Fin de l'étude : Février 2025
VICTORION-SPIRIT NCT04807400	Une étude de phase IIIb, multicentrique, randomisée et contrôlée pour évaluer la mise en œuvre, la préférence et l'utilité de l'administration d'Inclisiran chez les participants atteints de maladie cardiovasculaire athérosclérotique établie ou à risque équivalents et présentant d'un taux élevé de cholestérol $\geq$ 4 mmol/L (160 mg/dL) en utilisant un modèle de soins primaires au sein du NHS.	Fin de l'étude : Janvier 2023
VICTORION-IMPLEMENT NCT05362903	Étude de phase IV multicentrique, non randomisée et non interventionnelle sur trois cohortes avec collecte prospective de données primaires de traitement – Nouveau traitement hypolipédémiant oral + statine (cohorte LLT oral), – Nouveau traitement par inclisiran (cohorte inclisiran) – Nouveau traitement par inclisiran + aphérèse lipidique (cohorte Aphérèse plus Inclisiran)	Fin de l'étude prévue : Janvier 2025
VICTORION REAL NCT05399992	Étude observationnelle évaluant l'efficacité et l'observance d'inclisiran + traitement de référence (SoC) par rapport au SoC chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires athérosclérose établie.	Fin de l'étude prévue : Avril 2027

➔ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) chez les adolescents à partir de 12 ans		
ORION-13 NCT04659863	Étude de Phase III, multicentrique, en deux parties (1 an en double aveugle, groupe parallèle inclisiran vs placebo suivi d'une période d'un an de traitement par inclisiran en ouvert) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'inclisiran chez les adolescents atteints d'une HFHo. L'objectif principal est d'évaluer l'effet de l'inclisiran par rapport au placebo sur la variation (en %) du taux de LDL-C au jour 330 par rapport à l'inclusion.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Novembre 2023 Fin de l'étude : Novembre 2024
Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) chez les adolescents à partir de 12 ans		
ORION-16 NCT04652726	Étude de Phase III, multicentrique, en deux parties (1 an en double aveugle, groupe parallèle inclisiran vs placebo suivi d'une période d'un an de traitement par inclisiran en ouvert) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'inclisiran chez les adolescents atteints d'une HFHe. L'objectif principal est d'évaluer l'effet de l'inclisiran par rapport au placebo sur la variation (en %) du taux de LDL-C au jour 330 par rapport à l'inclusion.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Novembre 2023 Fin de l'étude : Décembre 2024
Maladies cardio-neurovasculaires (prévention primaire)		
VICTORION-1 PREVENT	Étude de Phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, contrôlée versus Placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à 5 ans d'inclisiran sur le délai de survenue du premier événement	Fin collecte des données pour

NCT05739383	cardiovasculaire majeur 4P-MACE (défini par les décès cardiovasculaires, IDM non fatal, AVC ischémique non fatal et revascularisations coronaires), chez des patients adultes à haut risque CV et non atteints de maladies cardio-neurovasculaires établies	analyse critère principal : Avril 2029 Fin de l'étude : Avril 2029
Athérosclérose		
VICTORION PLAQUE NCT05360446	Étude de phase IV multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et en groupes parallèles, évaluant l'effet de l'inclisiran sur la progression de la plaque d'athérome évaluée par tomодensitométrie coronaire (CCTA) chez des participants ayant reçu un diagnostic de maladie coronarienne non obstructive et n'ayant pas subi d'événements cardiovasculaires antérieurs.	Fin de l'étude : Janvier 2026

4. Discussion

4.1 En prévention secondaire chez des patients avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie (périmètre de remboursement sollicité par le laboratoire)

À ce jour, le laboratoire a sollicité un remboursement de LEQVIO (inclisiran) uniquement en prévention secondaire chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie.

Dans ce périmètre restreint, LEQVIO (inclisiran) a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur des critères biologiques dans deux essais (ORION-10 et 11) de phase III, multicentriques, randomisés en double aveugle, en association à un traitement hypolipémiant chez 3 178 sujets présentant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie ou ayant un risque équivalent¹⁴, en échec des statines à la dose maximale tolérée :

- sur la variation relative du taux de LDL-C à J510 par rapport à l'inclusion (co-critère de jugement principal) :
- sur la variation relative moyenne (en %) du taux de LDL-C, ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] par rapport à l'inclusion (autre co-critère de jugement principal) :
- sur les 3 critères de jugement secondaires hiérarchisés qui évaluaient les variations d'autres paramètres lipidiques par rapport à l'inclusion (variation absolue du taux de LDL-C à J510, variation absolue moyenne du taux de LDL-C ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] et variation relative [en %] des taux de PCSK9, de cholestérol total, de l'Apo-B et du cholestérol non-HDL à J510).

Le profil de tolérance de LEQVIO (inclisiran) semble favorable et comparable à celui du placebo à l'exception des réactions au site d'injection qui ont été plus fréquentes avec l'inclisiran.

Dans l'attente des résultats des essais cliniques évaluant l'inclisiran par rapport au placebo sur des critères de morbi-mortalité (ORION-4 et VICTORION-2P) prévus pour 2026-2027, et en complément des données des études de phase III ORION-10 et ORION-11, le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude de simulation (ou « in silico ») SIRIUS. Il est à noter que les résultats de cette étude « in silico » SIRIUS sont considérés de nature exploratoire puisqu'ils reposent sur des données simulées selon une construction hypothétique de la réalité qui modélise les connaissances disponibles et jugées pertinentes sur le mécanisme de la maladie. La traduction

¹⁴ Patients de l'étude ORION-11 définis comme ayant un risque équivalent à celui d'une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse : diabète de type 2, hypercholestérolémie familiale, patients dont le risque de survenue d'événement cardiovasculaire à 10 ans, évalué par le score de risque de Framingham ou un équivalent, nécessite un taux cible de LDL-C < 100 mg/dL.

mathématique de cette construction, reposant sur de nombreux paramètres et hypothèses, vise à modéliser la dynamique de la maladie et ainsi permettre la prédiction sur des données simulées d'événements cliniques à 5 ans, avec une incertitude et possiblement un biais en lien avec des hypothèses non vérifiées. Par ailleurs, le modèle ne permet pas de prédire les effets non connus ou délétères du traitement. Ces données qui représentent une prédiction de l'efficacité d'inclisiran obtenue par simulation, non vérifiable en l'absence d'essai clinique, n'ont donc de valeur qu'exploratoire et doivent être confirmées par des données de morbi-mortalité.

Enfin, le laboratoire a également fourni des données issues d'une méta-analyse en réseau. Malgré des hypothèses de consistance et transitivité (cohérence entre résultats des comparaisons directes et indirectes sur les boucles fermées) a priori vérifiées (lorsqu'elle étaient évaluables), les résultats de cette méta-analyse en réseau sont à interpréter avec prudence compte tenu de plusieurs limites méthodologiques, notamment du fait de l'hypothèse d'absence d'hétérogénéité sujette à caution.

Au total, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence, à ce jour, de données robustes justifiant de l'efficacité de l'inclisiran en termes de morbi-mortalité (critères MACE) en prévention secondaire chez les sujets dyslipidémiques présentant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie ;
- l'absence de comparaison directe *versus* un comparateur actif tels que les autres anti-PCSK9 (alirocumab ou evolocumab), ou l'ézétimibe chez les patients en échec des statines, alors que la comparaison était possible ;
- le suivi de courte durée des études ORION-10 et ORION-11 avec des co-critères de jugement principaux uniquement biologiques et mesurés sur moins de 18 mois ;
- un biais d'attrition non négligeable surtout dans l'étude ORION-10 (avec 12 % de sujets sans mesure du co-critère de jugement principal observé) mais aussi dans l'étude ORION-11 (5 % de données manquantes), nécessitant des imputations multiples sur toutes les estimations des mesures d'effet et qui nécessitent pour leur validité de supposer que ces données manquantes ne dépendaient pas des valeurs (non observées) mais seulement des observations, hypothèse forte.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance en prévention secondaire qui reposent sur des co-critères de jugement principaux uniquement biologiques et mesurés sur moins de 18 mois, l'impact supplémentaire de LEQVIO (inclisiran) sur la morbi-mortalité (réduction de la survenue des événements cardio-vasculaires) et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

4.2 Autres situations cliniques couvertes par l'AMM

Pour rappel, le laboratoire n'a actuellement pas sollicité de remboursement de LEQVIO (inclisiran) dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM, notamment chez les patients atteints de dyslipidémie en prévention primaire. Toutefois, bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

Les seules données disponibles évaluant la spécialité LEQVIO (inclisiran) dans des indications autres qu'en prévention secondaire chez des patients avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie, sont les résultats de **l'étude de phase III ORION-9** évaluant l'efficacité et la tolérance de l'inclisiran chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe). Ces données ont démontré **la supériorité de l'inclisiran par rapport au placebo dans une étude de phase III (étude ORION-9) conduite chez 482 patients présentant une HFHe avec un taux de**

LDL-C non contrôlé malgré l'utilisation de traitements hypolipémiants à la dose maximale tolérée :

- sur la variation relative du taux de LDL-C à J510 par rapport à l'inclusion (co-critère de jugement principal) ;
- sur la variation relative moyenne (en %) du taux de LDL-C, ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] par rapport à l'inclusion (autre co-critère de jugement principal) ;
- sur les 3 critères de jugement secondaires hiérarchisés qui évaluaient les variations d'autres paramètres lipidiques par rapport à l'inclusion (variation absolue du taux de LDL-C à J510, variation absolue moyenne du taux de LDL-C ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] et variation relative [en %] des taux de PCSK9, de cholestérol total, de l'Apo-B et du cholestérol non-HDL à J510).

Dans cette étude, les données de sécurité rapportent également un profil de tolérance favorable de l'inclisiran.

Néanmoins, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence, à ce jour, de données justifiant de l'efficacité de l'inclisiran en termes de morbi-mortalité (critères MACE) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Il est toutefois à noter que le taux de LDL-C est considéré par l'EMA comme un critère de jugement de substitution avec une corrélation établie sur le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires¹⁵ dans les hypercholestérolémies primaires, même si cette validité est néanmoins discutée ;
- l'absence de comparaison directe *versus* un comparateur actif tels que les autres anti-PCSK9 (alirocumab ou evolocumab), alors que la comparaison était possible ;
- la moitié des patients inclus dans l'étude ORION-9 n'a pas reçu un traitement hypolipémiant optimisé tel que préconisé dans les recommandations¹⁶ puisque seulement 52 % des sujets inclus avaient reçu de l'ézétimibe, ce qui ne permet pas d'exclure une surestimation de l'effet de l'inclisiran ;
- l'absence de données d'observance ou de qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, un effet de l'inclisiran est attendu sur la réduction du taux de LDL-C chez les adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Néanmoins, dans cette population, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est que partiellement démontré et l'impact sur la qualité de vie reste à démontrer.

¹⁵ EMA. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-clinical-investigation-medical-products-treatment-lipid-disorders_en.pdf

¹⁶ Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guide-lines 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. 1 janv 2020;41(1):111-88.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

En prévention primaire, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) insuffisamment contrôlée par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, LEQVIO (inclisiran) constitue un traitement de 3^{ème} intention en complément des mesures diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe. En cas de contre-indication (CI) ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, LEQVIO (inclisiran) peut être utilisé en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe. Pour rappel, le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est défini de la façon suivante :

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

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

En prévention secondaire, compte tenu du manque de données à ce jour sur la réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires (dans l'attente des données de morbidité des études ORION-4 et VICTORION-2P), LEQVIO (inclisiran) n'a pas sa place dans la stratégie de prise en charge des patients adultes avec une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte présentant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie.

Dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM, en l'absence de données cliniques, LEQVIO (inclisiran) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de LEQVIO (inclisiran) dans le périmètre retenu sont limités à PRALUENT (alirocumab) et REPATHA (évolocumab).

5.3 Service Médical Rendu

- Les maladies cérébrovasculaires et cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies et les dyslipidémies mixtes peuvent engager le pronostic vital et impacter la qualité de vie à la suite de séquelles handicapantes.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - important en prévention primaire dans le traitement des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote malgré une efficacité en termes de morbi-mortalité qui n'a été que partiellement démontrée à ce jour (démonstration sur la réduction du taux de LDL-C en association à d'autres hypolipémiants) ;

- mal établi en prévention secondaire compte tenu des données d'efficacité et de tolérance qui reposent à ce jour uniquement sur des co-critères de jugement principaux biologiques mesurés sur moins de 18 mois.

→ Place dans la stratégie thérapeutique :

- **En prévention primaire, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote** : il s'agit d'un traitement de 3ème intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe à dose maximale tolérée. En cas de contre-indication (CI) ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, LEQVIO (inclisiran) peut être utilisé en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.
- **En prévention secondaire** : compte tenu du manque de données à ce jour sur la réduction de la survenue d'événements cardio-vasculaires, cette spécialité n'a pas sa place dans la stratégie de prise en charge des patients adultes dyslipidémiques présentant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie.
- **Dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM** : en l'absence de données cliniques, cette spécialité n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence élevée ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin médical en prévention primaire dans l'HFHe chez l'adulte compte tenu :
 - de l'impact démontré de LEQVIO (inclisiran) sur la réduction du taux de LDL-c mais en l'absence d'un impact complètement démontré sur la morbi-mortalité,
 - de l'absence de démonstration d'un impact de LEQVIO (inclisiran) sur la qualité de vie et l'organisation des soins ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié en prévention secondaire compte tenu :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins ;

LEQVIO (inclisiran) 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 LEQVIO (inclisiran) 284 mg, solution injectable en seringue préremplie, est :

- **important uniquement en prévention primaire dans le traitement des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), en complément d'un régime alimentaire :**
 - **avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à la dose maximale tolérée ;**
 - **seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients avec une intolérance avérée aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées ;**

- insuffisant pour justifier d’une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques couvertes par l’indication AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l’inscription de LEQVIO (inclisiran) 284 mg, solution injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l’AMM ;
- défavorable à l’inscription de LEQVIO (inclisiran) 284 mg, solution injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans les autres situations cliniques couvertes par l’indication AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l’inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de LEQVIO (inclisiran) par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-C (à J510 et ajustée sur le temps sur la période [J90 – J540] ; co-critères de jugement principaux biologiques) dans une étude randomisée comparative en double aveugle (étude ORION-9) ;
- du profil de tolérance favorable de l’inclisiran et comparable à celui du placebo ;
- du besoin médical actuellement partiellement couvert ;

mais au regard :

- de l’absence de données de morbidimortalité chez les sujets adultes ayant une l’hypercholestérolémie familiale hétérozygote ;
- de l’absence de comparaison *versus* un comparateur actif alors que celle-ci était possible ;
- de l’absence de données d’observance ou de qualité de vie ;

la Commission considère que LEQVIO (inclisiran) 284 mg, solution injectable en seringue préremplie, n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge en prévention primaire de l’hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients adultes.

Dans les autres situations cliniques couvertes par l’indication AMM : sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de LEQVIO (inclisiran) correspond aux patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) insuffisamment contrôlés par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée en prévention primaire.

La prévalence de l'HFHe est estimée à 1/250 patients¹⁷. En l'appliquant aux données INSEE de la population française les plus récentes, soit une estimation de 53 684 693 personnes âgées de 18 ans et plus au 1er janvier 2023¹⁸, le nombre de sujets adultes présentant une HFHe est estimé à 214 739.

Compte tenu de l'absence de données publiées, la proportion de patients insuffisamment contrôlés en prévention primaire par un traitement hypolipémiant oral par statine + ézétimibe à doses maximales tolérées ne peut être estimée et n'a pas été prise en compte dans ce calcul de population cible.

La population cible de LEQVIO (inclisiran) peut être estimée au maximum à 215 000 patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

➔ Recommandations particulières

La Commission recommande le statut de médicament d'exception.

¹⁷ Mach et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.

¹⁸ INSEE. Population par âge en 2023. Accessible sur le site internet : https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5367857/details/20_DEM/21_POP/21C_Figure3#

6. Annexes

6.1 Annexe 1

Réseau (voir Figure 3) et résultats (voir Figure 4) de la méta-analyse en réseau (MAR) chez les patients avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse (ou avec un risque équivalent à celui d'une maladie cardio neurovasculaire athéroscléreuse), traités par une statine à dose maximale tolérée et avec un taux de LDL-C non contrôlé.

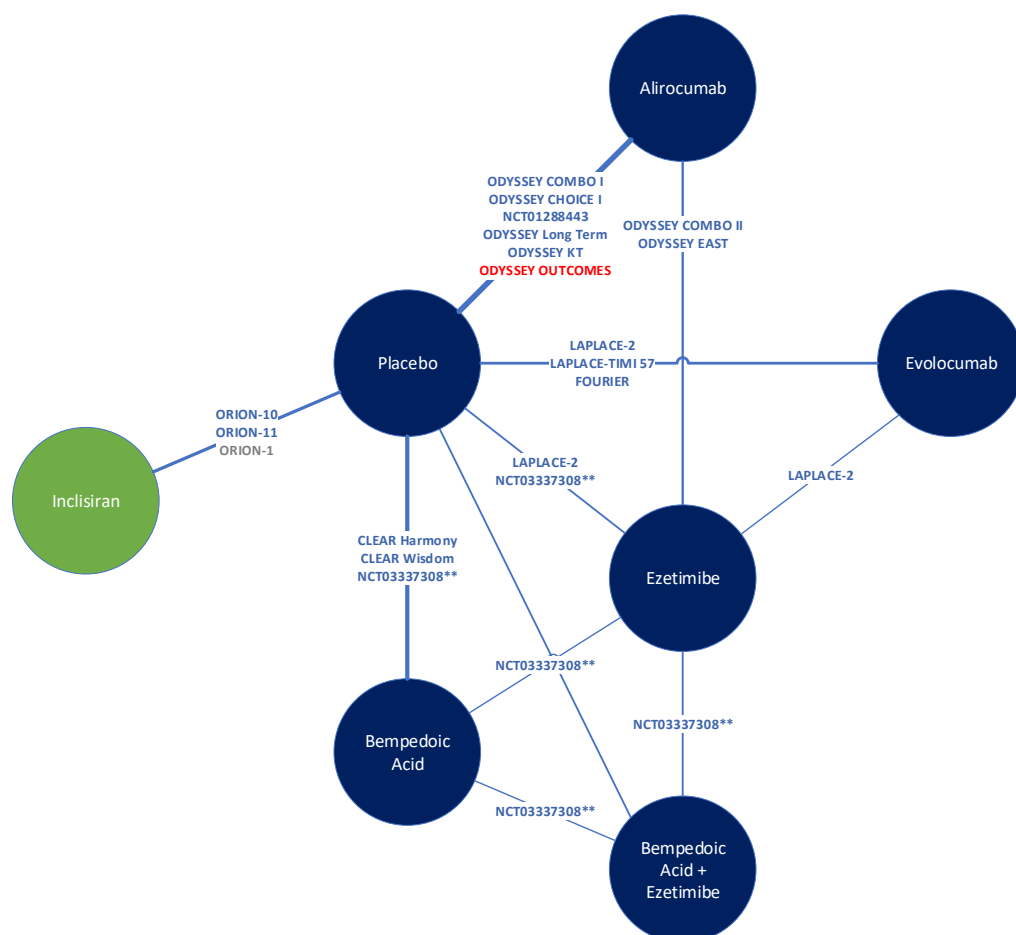


Figure 3 : Réseau de la MAR chez les patients avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse (ou avec un risque équivalent), intolérants aux statines et avec un taux de LDL-C non contrôlé.

* Données de sous-groupe pour les patients tolérants aux statines.

** Données de sous-groupe des patients en prévention secondaire.

Abréviations : LDL-C = cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; MTD = dose maximale tolérée.

Remarque : Les groupes de traitement et le placebo sont associés à un traitement de fond par statine avec ou sans autre traitement hypolipémiant.

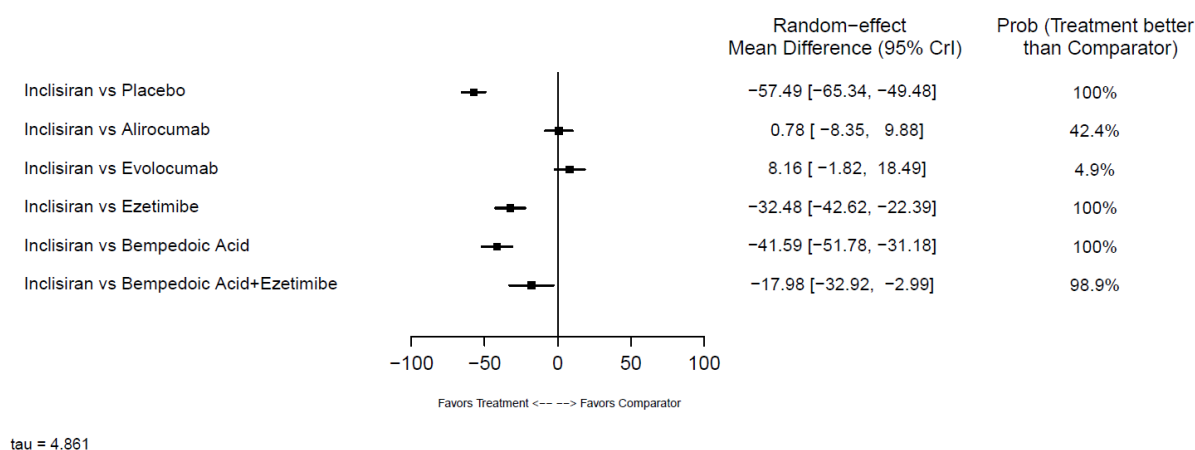


Figure 4 : Variation (en %) du taux de LDL-C à 24 semaines par rapport à l'inclusion (modèle à effets aléatoires) entre inclisiran et les autres hypolipémiants identifiés– Patients avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse (ou un risque équivalent à celui d'une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse), traités par une statine à la dose maximale tolérée et avec un taux de LDL-C non contrôlé.

Abréviations : ASCVD = Maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse ; CrI = intervalle de crédibilité ; LDL-C = cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; MTD = dose maximale tolérée ; RE = effets aléatoires.

6.2 Annexe 2

Réseau (voir Figure 5) et résultats (voir Figure 6) de la méta-analyse en réseau chez les patients avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse (ou avec un risque équivalent à celui d'une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse), intolérants aux statines et avec un taux de LDL-C non contrôlé.

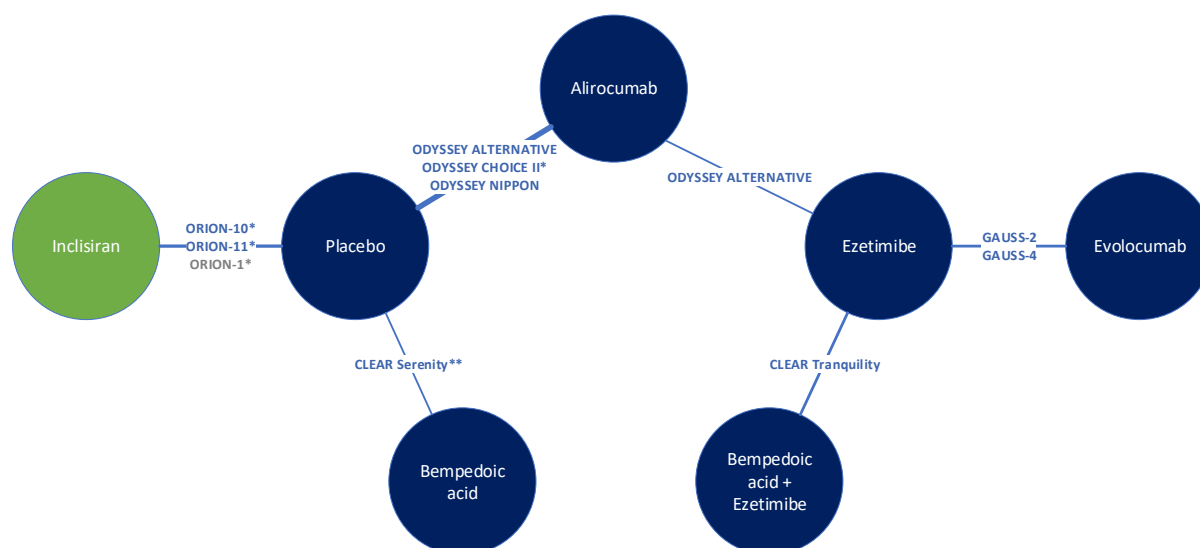


Figure 5 : Réseau de la MAR chez les patients avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse (ou avec un risque équivalent), intolérants aux statines et avec un taux de LDL-C non contrôlé.

* Données de sous-groupe pour les patients intolérants aux statines.

** Données de sous-groupe pour les patients atteints de maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse ou d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Abréviations : LDL-C = cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; MTD = dose maximale tolérée.

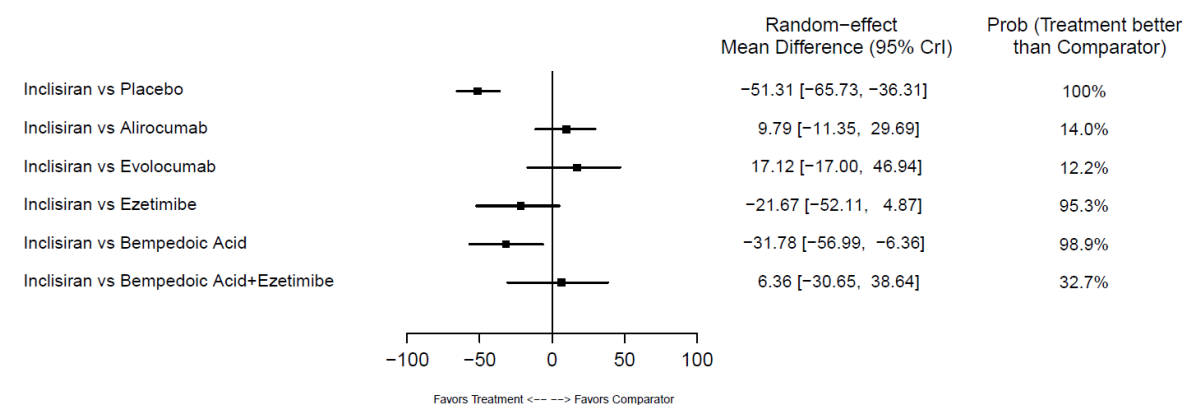


Figure 6 : Variation (en %) du taux de LDL-C à 24 semaines par rapport à l'inclusion (modèle à effets aléatoires) – Patients avec une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse (ou avec un risque équivalent), intolérants aux statines et avec un taux de LDL-C non contrôlé.

Abréviations : ASCVD = Maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse ; CrI = intervalle de crédibilité ; LDL-C = cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; MTD = dose maximale tolérée ; RE = effets aléatoires.