

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

acide bempédoïque

NILEMDO 180 mg,

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 12 février 2025

- Dyslipidémie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de NILEMDO (acide bempédoïque) uniquement chez les patients adultes à haut ou très haut risque cardiovasculaire, avec une intolérance avérée aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c lorsque celui-ci n'est pas à l'objectif malgré un traitement hypolipémiant optimisé :

- en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ;
- ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire).

Avis défavorable au remboursement de NILEMDO (acide bempédoïque) dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Chez les patients adultes à haut ou très haut risque cardiovasculaire ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines, NILEMDO (acide bempédoïque) constitue une option thérapeutique en association à un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins l'ézétimibe :

- en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ;
- ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire).

Dans le traitement de l'hypercholestérolémie et de la dyslipidémie mixte, compte tenu de la quantité d'effet modeste sur la réduction du taux de LDL-c et de l'absence de comparaison directe *versus* un comparateur actif, NILEMDO (acide bempédoïque) 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.

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

Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT uniquement chez les patients adultes à haut ou très haut risque cardiovasculaire, avec une intolérance avérée aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c lorsque celui-ci n'est pas à l'objectif malgré un traitement hypolipémiant optimisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ; – ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire). <p>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.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge des patients adultes en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire).</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration de la supériorité de NILEMDO (acide bempédoïque) par rapport au placebo sur la réduction du risque de survenue des événements cardiovasculaires majeurs (MACE 4 et MACE 3) chez les patients intolérants aux statines et ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (étude Clear-OUTCOMES) ; – du profil de tolérance favorable de l'acide bempédoïque ; – du besoin médical actuellement partiellement couvert ; <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'incertitude quant à l'effet clinique global de l'acide bempédoïque sur la mortalité cardiovasculaire du fait de l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative <i>versus</i> placebo sur la réduction des accidents vasculaires cérébraux, des décès d'origine cardiovasculaire et des décès toutes causes ; – de l'absence de comparaison <i>versus</i> un comparateur actif, alors que celle-ci était possible notamment dans une partie de la population en prévention primaire ; – de l'absence de données d'observance ou de qualité de vie ; <p>la Commission considère que NILEMDO (acide bempédoïque) 180 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des patients adultes en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire).</p> <p>Dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM : sans objet.</p>
Population cible	<p>La population cible dans le périmètre retenu est estimée à 203 200 patients.</p>
Demande de données	<p>Sans objet.</p>

Recommandations particulières

Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	16
3. Synthèse des données	16
3.1 Données disponibles	16
3.2 Synthèse des données d'efficacité	17
3.2.1 Dans le traitement de l'hypercholestérolémie et de la dyslipidémie mixte	17
3.2.2 Dans la prévention du risque cardiovasculaire chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire) ou chez les patients ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire)	31
3.3 Profil de tolérance	35
3.4 Synthèse des données d'utilisation	37
3.5 Modification du parcours de soins	37
3.6 Programme d'études	37
4. Discussion	38
4.1 Dans le traitement de l'hypercholestérolémie et de la dyslipidémie mixte	38
4.2 Dans la prévention du risque cardiovasculaire chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire) ou chez les patients ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire)	40
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	41
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	41
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	41
5.3 Service Médical Rendu	42
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	43
5.5 Population cible	44
5.6 Autres recommandations de la Commission	46

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 – Février 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indications concernées par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM :</p> <p><i>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte</i></p> <p>« NILEMDO (acide bempédoïque) est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en association avec une statine ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée ou, – en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. ». <p><i>Maladie cardiovasculaire</i></p> <p>« NILEMDO (acide bempédoïque) est indiqué chez l'adulte présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> – chez les patients traités par une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe ou, – seul ou en association avec l'ézétimibe chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées ». <p>Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire :</p> <p>« NILEMDO (acide bempédoïque) seul ou en association à un traitement hypolipémiant optimisé est indiqué chez les patients à haut ou très haut risque cardiovasculaire, intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C lorsque celui-ci n'est pas à l'objectif malgré un traitement optimisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire), – ou ne présentant pas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire). » <p>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'indication de l'AMM.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Acide bempédoïque (code ATC : C10AX15)</p> <p>NILEMDO 180 mg, comprimé pelliculé</p> <p><i>Liste Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) thermosoudée(s) PVC aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 790 2 1) <p><i>Liste Collectivités (CSP L.5123-2)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) thermosoudée(s) PVC aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 790 2 1) – plaquette(s) thermosoudée(s) PVC aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 551 004 1 6) – plaquette(s) thermosoudée(s) unitaire(s) en PVC aluminium (B/50 x 1 comprimé pour délivrance à l'unité) (CIP : 34009 550 974 9 5)

Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	DAIICHI SANKYO FRANCE SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 1^{er} avril 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> – Indication : « Chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : <ul style="list-style-type: none"> • en association avec une statine ou une statine avec d'autres traitements hypolipidémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée ou, • en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipidémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées ». <p>Date du rectificatif et teneur : 10 mai 2024</p> <ul style="list-style-type: none"> – Extension d'indication : « Chez l'adulte présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque : <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients traités par une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe ou, • seul ou en association avec l'ézétimibe chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées ». <p>L'AMM est associée à un Plan de Gestion des Risques (PGR). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose recommandée de NILEMDO (acide bempédoïque) est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de l'adénosine triphosphate citrate lyase (ACL).
Mécanisme d'action	L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'adénosine triphosphate citrate lyase (ACL) qui réduit les taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) en inhibant la synthèse du cholestérol dans le foie. L'ACL est une enzyme qui intervient en amont de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase dans la voie de biosynthèse du cholestérol.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe : NILEMDO (acide bempédoïque) est pris en charge en Allemagne et en Espagne dans la totalité de la population de l'AMM et il est pris en charge dans une population plus restreinte que celle de l'AMM en Belgique, en Italie, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni ; – Aux Etats-Unis : l'acide bempédoïque (sous le nom NEXLETOL) a obtenu une AMM initiale le 21 février 2020 puis une extension d'indication le 22 mars 2024 dans l'indication suivante « <i>NEXLETOL is indicated:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>To reduce the risk of myocardial infarction and coronary revascularization in adults who are unable to take recommended statin therapy (including those not taking a statin) with:</i>

	<ul style="list-style-type: none"> - <i>established cardiovascular disease (CVD), or</i> - <i>a high risk for a CVD event but without established CVD.</i> • <i>As an adjunct to diet, in combination with other low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering therapies, or alone when concomitant LDL-C lowering therapy is not possible, to reduce LDL-C in adults with primary hyperlipidemia, including heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH).»</i> <p>L'indication de l'AMM américaine est donc plus restreinte que le libellé de l'indication validée par l'AMM européenne centralisée.</p>
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet.
Évaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 29 janvier 2025. • Date d'adoption : 12 février 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – 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 (HF) 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.

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 non publiées issues d'une étude observationnelle réalisée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS), la prévalence estimée des maladies cardio-vasculaires athéroscléreuse⁵ 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 1er janvier 2022).

2.2 Prise en charge actuelle⁶

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 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 1^{ère} 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 évoqué 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 :

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 athéroscléreuse 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.

⁶ Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 1 janv 2020;41(1):111-88.

- **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.

Il est à noter que les dernières recommandations de l'ESC (*European Society of Cardiology*) publiées en 2024 concernant la prise en charge des syndromes coronaires chroniques⁷ et la prise en charge des maladies artérielles périphériques et des pathologies de l'aorte⁸ mentionnent également l'acide bempédoïque et le positionnent en association à l'ézétimibe chez les patients intolérants aux statines et qui n'atteignent pas l'objectif de LDL-C avec l'ézétimibe seul (classe I, niveau B).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation (indications de l'AMM)

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de NILEMDO (acide bempédoïque) dans le périmètre de l'évaluation (indications de l'AMM) sont les thérapeutiques utilisées :

- 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 ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-c sous statine à dose maximale tolérée ou,
 - en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées ;
- chez l'adulte présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire) ou ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c, en complément de la correction des autres facteurs de risque :
 - chez les patients traités par une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans ézétimibe ou,
 - seul ou en association avec l'ézétimibe chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

➔ Traitements médicamenteux

Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

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

⁷ Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537.

⁸ Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3538-3700. doi: 10.1093/eurheartj/ehae179. PMID: 39210722.

Tableau 1 - Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre des indications suivantes : hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Autre agent modifiant les lipides				
EZETROL (ézetimibe) MSD FRANCE et ses génériques	<p>Hypercholestérolémie primaire</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>20/12/2019 (RI)</p> <p>20/04/2016 (Modification des conditions d'inscription)</p>	Important	<p>Chez les patients avec hypercholestérolémie primaire non contrôlés par une statine seule, en association aux statines : ASMR IV.</p> <p>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.</p>
Hypocholestérolémiants				
QUESTRAN (cholestyramine) BRISTOL-MYERS SQUIBB	<p>Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frederickson) y compris xanthomatose :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 et génériques	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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
LIPANOR (ciprofibrate) SANOFI-AVENTIS	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Traitement d'une hypertriglycémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol, 	05/12/2012 (RI)	Important	Non disponible

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
	<ul style="list-style-type: none"> Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée. 			
BEFIZAL (bézafibrate) ARROW GENERIQUES	<p>Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (type IIb et III) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>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.</p>	18/12/2013 (RI)	Important	Non disponible

Anti-PCSK9 - agents modifiant les lipides

PRALUENT (alirocumab) SANOFI-AVENTIS	<p>Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte</p> <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. 	22/03/2017 (Inscription)	<p>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.</p> <p>Insuffisant dans les autres indications de l'AMM.</p>	ASMR IV
		08/12/2021 (Réévaluation)	<p>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.</p>	ASMR V

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
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 : <ul style="list-style-type: none"> – en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre 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)	<p>Important unique- ment :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 ; <p>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.</p> <p>Insuffisant dans les autres situations de l'AMM.</p>	ASMR V dans la prise en charge
LEQVIO (inclisiran) Novartis Pharma S.A.S	Traitement des patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : <ul style="list-style-type: none"> – en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre 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. 	28/08/2024 (Inscription)	<p>IMPORTANT</p> <p>uniquement en prévention primaire dans le traitement des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), en complément d'un régime alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 	ASMR V dans la prise en charge

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
			<p>avérée aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.</p> <p>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.</p>	

Il est à noter que LEQVIO (inclisiran) qui a obtenu une AMM le 09/12/2020 n'était pas disponible à la date de réalisation des études de NILEMDO (acide bempédoïque) compte tenu d'un développement concomitant (date de début des inclusions des études pivots de NILEMDO [acide bempédoïque] : 2016-2017). Par ailleurs, bien qu'ayant déjà été évaluée par la Commission de la Transparence, la spécialité LEQVIO (inclisiran) n'est pas encore commercialisée en France à la date de publication de cet avis.

Dans les indications d'hypercholestérolémies primaires (hétérozygotes familiales et non familiales) et dyslipidémies mixtes où NILEMDO (acide bempédoïque) est indiqué en association avec une statine seule, le seul comparateur cliniquement pertinent est EZETROL (ézétimibe) puisque la Commission a octroyé un SMR insuffisant aux spécialités PRALUENT (alirocumab) et REPATHA (évolocumab) dans ce périmètre d'indication.

Dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygotes familiales et non familiales) et dyslipidémies mixtes où NILEMDO (acide bempédoïque) 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 le périmètre d'indication pour lequel la Commission a octroyé un avis favorable au remboursement pour ces deux spécialités, à savoir : « 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 ».

Lorsque NILEMDO (acide bempédoïque) est indiqué en cas d'intolérance ou de contre-indication 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 le périmètre d'indication décrit ci-dessus pour lequel la Commission a octroyé un avis favorable au remboursement.

Prévention primaire du risque d'événements cardiovasculaires

Les thérapies hypolipémiantes disponibles actuellement en France en prévention primaire du risque d'événements cardiovasculaires ne ciblent pas exactement les mêmes populations de patients que NILEMDO (acide bempédoïque) dont l'indication en prévention primaire est plus large. Toutefois ces populations se recouvrent partiellement et les spécialités citées dans le Tableau 1 ci-dessus indiquées dans le traitement des dyslipidémies peuvent être considérées comme des CCP dans une partie du périmètre d'indication de NILEMDO (acide bempédoïque) qui couvre la prévention primaire du risque d'événements cardiovasculaires.

Prévention secondaire du risque d'événements cardiovasculaires

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

Tableau 2 - Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'indication suivante : prévention secondaire du risque d'événements cardiovasculaires

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Autre agent modifiant les lipides				
EZETROL (ézé- timibe) MSD FRANCE et ses génériques	Prévention des événements car- diovasculaires EZETROL est indiqué pour réduire le risque d'évènements cardiovas- culaires chez les patients présen- tant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome corona- rien aigu (SCA), en complément d'un traitement en cours par statine ou avec l'initiation concomitante d'une statine	20/11/2019 (RI)	Important uniquement chez les patients présen- tant une maladie coronaire avec un antécédent récent (<10 jours) de SCA et qui ne sont pas contrôlés mal- gré un traitement en cours par statine à dose maxi- male tolérée	ASMR V dans la prise en charge des pa- tients présen- tant une maladie cor- onaire avec un antécédent de SCA en com- plément d'un traitement en cours par sim- vastatine.
		26/11/2003 (Inscrip- tion)	Insuffisant dans les autres indications de l'AMM.	
Anti-PCSK9 - agents modifiant les lipides				
PRALUENT (ali- rocumab) SANOFI-AVENTIS	Maladie cardiovasculaire athé- roscléreuse établie : PRALUENT est indiqué chez les adultes avec une maladie cardio- vasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovas- culaire 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 hypoli- pémiantes ou, – seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipé- miantes chez les patients intolé- rants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indi- quées.	17/07/2019 (Extension d'indica- tion)	Important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardio- vasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c ≥ 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 (Réévalua- tion)	Important en cas de contre-indication ou d'into- lérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe chez les patients adultes présentant une maladie cardiovascu- laire athéroscléreuse éta- blie par un antécédent de SCA (prévention secon- daire) insuffisamment con- trôlée (LDL-c ≥ 0,7 g/L), en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'into- lérance 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
REPATHA (évolocumab) AMGEN	<p>Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire)</p> <p>REPATHA est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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)	<p>Important uniquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. <p>Insuffisant dans les autres situations de l'AMM</p>	ASMR V dans la prise en charge

Dans l'indication de prévention secondaire du risque d'événements cardiovasculaires chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée où NILEMDO (acide bempédoïque) est indiqué en association avec une statine seule, le seul comparateur cliniquement pertinent est EZETROL (ézétimibe) puisque la Commission a octroyé un SMR insuffisant aux spécialités PRALUENT (alirocumab) et REPATHA (évolocumab) dans ce périmètre d'indication.

Dans l'indication de prévention secondaire du risque d'événements cardiovasculaires chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée où NILEMDO (acide bempédoïque) 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 en prévention secondaire pour ces deux spécialités, à savoir :

- 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 NILEMDO (acide bempédoïque) est indiqué en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines en prévention secondaire, les seuls CCP sont les spécialités PRALUENT (alirocumab) et REPATHA (évolocumab) mais uniquement dans les périmètres d'indications décrits ci-dessus pour lequel 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 NSFA⁹ 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

→ Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte (AMM initiale)

Il est à noter qu'à ce jour, le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement de NILEMDO (acide bempédoïque) dans le périmètre d'indication de son AMM initiale octroyée en 2020 (hypercholestérolémie primaire [hétérozygote familiale et non familiale] et dyslipidémie mixte chez l'adulte). 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 données disponibles évaluant la spécialité NILEMDO (acide bempédoïque) dans le périmètre d'indication de l'AMM sont les suivantes :

- **chez les patients dyslipidémiques intolérants aux statines :**

⁹ 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.

- une étude de phase III (étude Clear SERENITY 1002-046) multicentrique, randomisée, en double aveugle, **versus placebo**, d'une durée de 24 semaines, qui avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de l'acide bempédoïque 180 mg/jour sur la réduction du taux de LDL-c chez 345 patients ;
- une étude de phase III (étude Clear TRANQUILITY 1002-048) multicentrique, randomisée, en double aveugle, **versus placebo**, d'une durée de 12 semaines, qui avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de l'acide bempédoïque 180 mg/jour en association avec l'ézétimibe sur la réduction du taux de LDL-c chez 269 patients ;
- chez les patients dyslipidémiques déjà traités par statines à doses maximales tolérées associées ou non à d'autres thérapies hypolipémiantes :
 - une étude de phase III (étude Clear WISDOM 1002-047) multicentrique, randomisée, en double aveugle, **versus placebo**, d'une durée de 52 semaines, qui avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de l'acide bempédoïque 180 mg/jour sur la réduction du taux de LDL-c chez 779 patients à risque cardiovasculaire élevé (avec HFHe et/ou maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée) ;
 - une étude de phase III (étude Clear HARMONY 1002-040) multicentrique, randomisée, en double aveugle, **versus placebo**, d'une durée de 52 semaines, qui avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'acide bempédoïque 180 mg/jour ainsi que son efficacité sur la réduction du taux de LDL-c chez 2 230 patients à risque cardiovasculaire élevé (avec HFHe et/ou maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée) ;

→ **Maladie cardiovasculaire (extension d'indication)**

L'évaluation de NILEMDO (acide bempédoïque) dans l'extension d'indication octroyée en 2024 dans la prévention du risque cardiovasculaire chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire) ou ne présentant pas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) **repose sur l'étude de morbi-mortalité de phase III (Clear OUTCOMES 1002-43) multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo**, qui avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de l'acide bempédoïque 180 mg/jour sur la réduction du risque de MACE (événements cardiovasculaires indésirables majeurs) chez 13 970 patients intolérants aux statines et ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Dans le traitement de l'hypercholestérolémie et de la dyslipidémie mixte

3.2.1.1 Etude Clear SERENITY 1002-046¹⁰

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, comparative, randomisée et en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'acide bempédoïque 180 mg/jour par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-c après 24 semaines de traitement chez des patients adultes intolérants aux statines ayant un taux de LDL-c élevé.

Les patients inclus devaient notamment avoir :

¹⁰ Laufs U, Banach M, Mancini GBJ et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc. 2019 Apr 2;8(7):e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662. PMID: 30922146; PMCID: PMC6509724.

- un taux de LDL-c à jeun à la semaine - 5 (visite S1) \geq 130 mg/dL (3,4 mmol/L) en prévention primaire et \geq 100 mg/dL (2,6 mmol/L) en prévention secondaire et/ou en cas d'HFHe, et un taux de LDL-c \geq 70 mg/dL (1,8 mmol/L) pour tous les patients à la semaine -1 (visite S3) ;
- un traitement hypolipémiant (incluant des statines associées ou non à d'autres thérapies hypolipémiantes) à des fins de prévention primaire ou secondaire d'événements cardiovasculaires ;
- des antécédents médicaux d'intolérance aux statines ou d'incapacité à tolérer deux statines ou plus (dont une à la plus faible dose) en raison d'un événement indésirable débutant ou s'aggravant avec la prise de statine et étant résolu ou amélioré par l'arrêt du traitement par statine. Les patients capables de tolérer une dose inférieure à la dose initiale approuvée d'une statine ont été autorisés à conserver cette dose pendant l'étude.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 24 semaines. Le schéma de l'étude est présenté en Figure 1 ci-dessous.

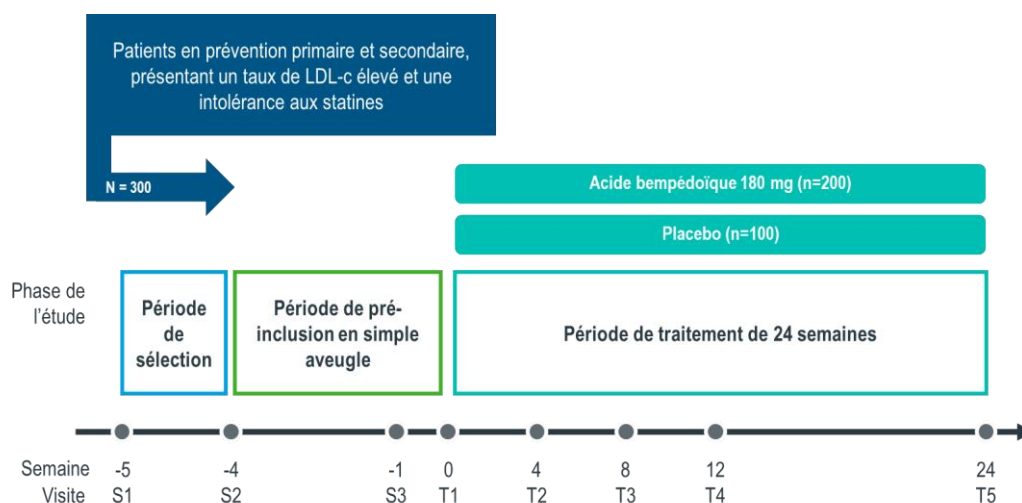


Figure 1 - Schéma de l'étude Clear SERENITY 1002-046

L'étude a débuté le 16/11/2016 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 16/04/2018 et a été réalisée dans 67 centres en Amérique du Nord. **Il est à noter que cette étude ne comportait pas de centre investigateur en Europe.**

Traitements reçus

Un total de 345 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- **Groupe acide bempédoïque (n = 234) :** 1 comprimé pelliculé d'acide bempédoïque 180 mg une fois par jour par voie orale (posologie de l'AMM) ;
- **Groupe placebo (n = 111) :** 1 placebo (comprimé pelliculé) une fois par jour par voie orale.

Les patients pouvaient continuer à prendre leur traitement hypolipémiant pendant toute la durée de l'étude, à condition qu'il soit pris à doses stables pendant 4 semaines avant la sélection S1 (au moins 3 doses pour les inhibiteurs de PCSK9 ; 6 semaines avant la sélection (semaine -5, visite S1 pour les fibrates) ou qu'il ait été ajusté et stable pendant 4 semaines entre les visites S1 et S2.

Au moment de la randomisation :

- 8 % des patients sous acide bempédoïque et 10 % des patients sous placebo recevaient une thérapie à base de statines à des doses inférieures aux plus faibles doses approuvées ;

- 36 % des patients sous acide bempédoïque et 30 % des patients sous placebo recevaient d'autres thérapies hypolipémiantes sans statine ;
- 56 % des patients sous acide bempédoïque et 60 % des patients sous placebo ne suivaient aucun traitement de fond hypolipémiant.

La randomisation a été stratifiée sur le risque cardiovasculaire (prévention primaire *versus* prévention secondaire et/ou hypercholestérolémie familiale hétérozygote [HFHe]).

Dans cette étude, la majorité des patients inclus (94,8 %) a terminé l'étude et ce pourcentage était comparable pour le groupe acide bempédoïque et le groupe placebo. Au total, 22 % des patients ont interrompu le traitement de l'étude (24,8 % des patients du groupe acide bempédoïque et 16,2 % des patients du groupe placebo). Les principaux motifs d'arrêt du traitement ont été les événements indésirables (18,4 % des patients du groupe acide bempédoïque et 11,7 % des patients du groupe placebo).

Population de l'étude

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

- l'âge moyen à l'inclusion était de 65 ans (étendue : 26 à 88 ans) et 58 % des patients avaient ≥ 65 ans ;
- 56 % étaient des femmes ;
- le taux moyen initial de LDL-c était de 4,1 mmol/L (157,6 mg/dL) ;
- 61,2 % des patients présentaient un risque cardiovasculaire nécessitant une prévention primaire et 38,8 % des patients nécessitaient une prévention secondaire ;
- 67 % des patients avaient des antécédents d'hypertension artérielle et environ 25 % des patients avaient des antécédents de diabète.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la **variation du taux de LDL-c à la semaine 12 par rapport à l'inclusion dans la population ITT**, évaluée selon une analyse de covariance (ANCOVA).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (analysés en séquence hiérarchique « *stepdown* ») ont été :

- la variation du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
- la variation des taux de non-HDL cholestérol, de cholestérol total (CT), d'apolipoprotéine B (apo B) et de hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

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 le critère de jugement principal (population ITT)

L'acide bempédoïque a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la réduction relative moyenne du taux de LDL-c à la semaine 12 : - 22,6 % versus - 1,2 % ; Δ = - 21,4 % (IC95% = [- 25,1 ; - 17,7] ; $p < 0,001$).

Les résultats des analyses de sensibilité prévues au protocole et réalisées sur ce critère principal ont été cohérents avec ceux de l'analyse d'efficacité principale.

Par ailleurs, l'effet de l'acide bempédoïque sur la réduction du taux de LDL-c à la semaine 12 a été évalué dans différents sous-groupes en fonction des taux de LDL-c à l'inclusion, des antécédents de

diabète, de l'âge, de l'origine, du sexe, de l'IMC, des traitements hypolipémiants concomitants et du risque cardiovasculaire. Les résultats de la majorité de ces analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été homogènes entre les 2 groupes de traitement et ont été cohérents avec ceux présentés dans l'analyse principale. Toutefois, une réduction du taux de LDL-c moins importante avec l'acide bempédoïque a été observée chez les patients diabétiques (86 malades) et chez les patients traités concomitamment par statines (28 malades), mais sans test d'interaction pour l'authentifier.

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

Les résultats présentés dans le Tableau 3 et ont montré **des différences statistiquement significatives en faveur de l'acide bempédoïque par rapport au placebo sur les critères de jugement 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 Clear SERENITY 1002-046

Critère de jugement	Acide bempédoïque (n = 234)	Placebo (n = 111)
Variation absolue du taux de LDL-c entre l'inclusion et la semaine 24, mg/dL		
Effectif, n	217	106
Moyenne (ET)	-37,0 (35,27)	-5,1 (26,50)
Variation du taux de LDL-c entre l'inclusion et la semaine 24, % (méthode ANCOVA)		
Effectif, n	217	106
Moyenne (ET)	-22,2 (20,33)	-1,8 (16,07)
Moyenne des moindres carrés (ET)	-21,17 (1,411)	-2,26 (1,552)
Différence MMC (Ac. Bemp. versus placebo) [IC95%] ; p-value	-18,91 (2,063) [-22,951 ; -14,865] ; < 0,001	
Variation absolue du taux de non-HDL-c entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	224	107
Moyenne (ET)	-38,5 (34,32)	-1,9 (23,98)
Variation du taux de non-HDL-c entre l'inclusion et la semaine 12, % (méthode ANCOVA)		
Effectif, n	224	107
Moyenne (ET)	-19,0 (16,64)	-0,4 (11,78)
Moyenne des moindres carrés (ET)	-18,08 (1,114)	-0,14 (1,169)
Différence MMC (Ac. Bemp. versus placebo) [IC95%] ; p-value	-17,94 (1,597) [-21,070 ; -14,811] ; < 0,001	
Variation absolue du taux de CT entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	224	107
Moyenne (ET)	-41,4 (35,29)	-2,5 (25,53)
Variation du taux de CT entre l'inclusion et la semaine 12, % (méthode ANCOVA)		
Effectif, n	224	107
Moyenne (ET)	-16,1 (13,28)	-0,6 (9,79)
Moyenne des moindres carrés (ET)	-15,37 (0,879)	-0,61 (0,961)
Différence MMC (Ac. Bemp. versus placebo) [IC95%] ; p-value	-14,76 (1,287) [-17,283 ; -12,239] ; < 0,001	
Variation du taux de l'apo B entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	218	104

Critère de jugement	Acide bempédoïque (n = 234)	Placebo (n = 111)
Moyenne (ET)	-23,28 (24,658)	-1,21 (17,823)

Variation du taux de l'apo B entre l'inclusion et la semaine 12, % (méthode ANCOVA)

Effectif, n	218	104
Moyenne (ET)	-15,46 (16,330)	-0,15 (11,917)
Moyenne des moindres carrés (ET)	-14,65 (1,080)	0,32 (1,177)
Différence MMC (Ac. Bemp. versus placebo) [IC95%] ; p-value	-14,96 (1,581) [-18,062 ; -11,866] ; < 0,001	

Variation du taux de l'hsCRP entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL

Effectif, n	218	103
Moyenne (ET)	-0,52	0,08

Variation du taux de l'hsCRP entre l'inclusion et la semaine 12 (méthode ANCOCA)

Effectif, n	218	103
Médiane (EIQ)	-25,37 (63,53)	2,67 (69,11)

Différence [IC95%] (point médian de l'intervalle de confiance) ; p-value **-24,290 [-35,888 ; -12,712] (-24,300) ; < 0,001**
 Abréviations : apo B : apolipoprotéine B ; CT : cholestérol total ; EIQ : écart interquartile ; ET : Écart-type ; HDL-c : cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité ; hsCRP : protéine C réactive haute sensibilité ; LDL-c : cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité ; MMC : Moyenne des moindres carrés

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans cette étude Clear SERENITY 1002-046 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2.1.2 Etude Clear TRANQUILITY 1002-048¹¹

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, comparative, randomisée et en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'acide bempédoïque 180 mg/jour par rapport au placebo, en association à un traitement par ézetimibe, sur la réduction du taux de LDL-c après 12 semaines de traitement chez des patients adultes intolérants aux statines ayant un taux de LDL-c élevé.

Les patients inclus devaient notamment avoir :

- un taux de LDL-c à jeun à la semaine -5 (visite S1) ≥ 100 mg/dL (2,6 mmol/L) chez les patients traités par ézetimibe 10 mg/jour et ≥ 120 mg/dL (3,1 mmol/L) chez les patients non préalablement traités par ézetimibe, et un taux de LDL-c ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/L) pour tous les patients à la semaine -1 (visite S3) ;
- un traitement hypolipémiant par statine ne dépassant pas une intensité faible ou des antécédents médicaux d'intolérance aux statines (étaient donc éligibles des patients sous statine de faible ou très faible intensité ou incapables de tolérer une statine quelle que soit son intensité).

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 12 semaines. Le schéma de l'étude est présenté en Figure 2 ci-dessous.

¹¹ Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:195-203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29910030.

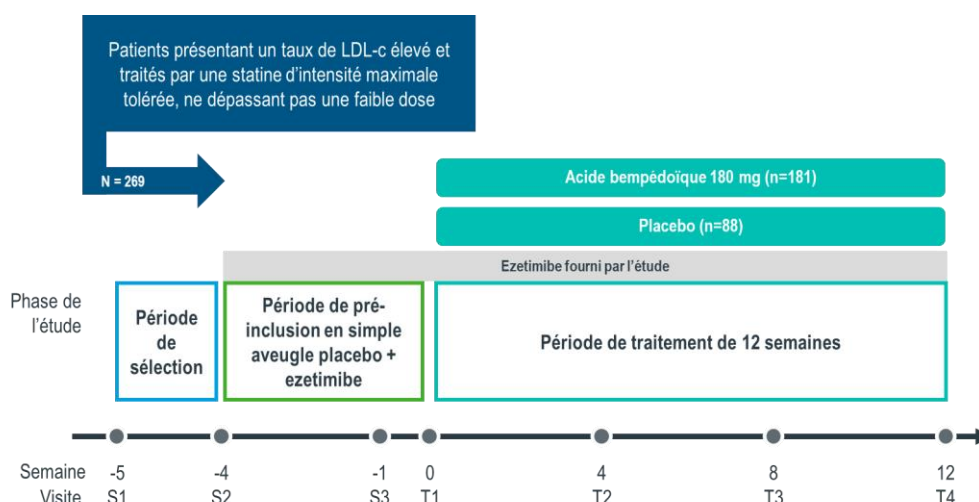


Figure 2 - Schéma de l'étude Clear TRANQUILITY 1002-048

L'étude a débuté le 29/11/2016 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 12/02/2018 et a été réalisée dans 90 centres en Amérique du Nord et en Europe.

Traitements reçus

Un total de 269 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- **Groupe acide bempédoïque (n = 181)** : 1 comprimé pelliculé d'acide bempédoïque 180 mg une fois par jour par voie orale (posologie de l'AMM) + 1 comprimé d'ézetimibe 10 mg une fois par jour par voie orale ;
- **Groupe placebo (n = 88)** : 1 placebo (comprimé pelliculé) une fois par jour par voie orale + 1 comprimé d'ézetimibe 10 mg une fois par jour par voie orale.

Les patients traités par statines de faible intensité ou très faible intensité lors de la sélection pouvaient continuer à prendre leur traitement pendant toute la durée de l'étude, à condition qu'ils soient à doses stables (≥ 4 semaines avant la sélection) et bien tolérées. De plus, ils pouvaient continuer à prendre les autres traitements hypolipémiants pendant toute la durée de l'étude (sauf les inhibiteurs de PCSK9 qui n'étaient pas autorisés dans l'étude), à condition qu'ils soient pris à doses stables pendant 4 semaines avant la sélection (semaine -5, visite S1).

Au moment de la randomisation :

- 33 % des patients sous acide bempédoïque et 28 % des patients sous placebo recevaient une thérapie à base de statines à des doses inférieures aux plus faibles doses approuvées ;
- 67 % des patients sous acide bempédoïque et 72 % des patients sous placebo étaient traités par un traitement hypolipémiant autre qu'une statine ou ne prenaient aucun traitement hypolipémiant au moment de la randomisation.

Dans cette étude, la majorité des patients inclus (95,5 %) a terminé l'étude et ce pourcentage était comparable dans les groupes acide bempédoïque et placebo. Au total, 9,3 % des patients ont interrompu le traitement de l'étude (9,4 % des patients du groupe acide bempédoïque et 9,1 % des patients du groupe placebo). Les principaux motifs d'arrêt du traitement ont été les événements indésirables (7,2 % des patients du groupe acide bempédoïque et 5,7 % des patients du groupe placebo).

Population de l'étude

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

- l'âge moyen à l'inclusion était de 64 ans (étendue : 30 à 86 ans) et 55 % des patients avaient ≥ 65 ans ;
- 61 % étaient des femmes ;
- le taux moyen initial de LDL-c était de 3,3 mmol/L (127,6 mg/dL) ;
- 58 % des patients avaient des antécédents d'hypertension artérielle et 51 % des patients avaient une hyperlipidémie ;
- une évaluation post-hoc a déterminé que 24 % des patients sous acide bempédoïque et 24 % des patients sous placebo avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la **variation du taux de LDL-c à la semaine 12 par rapport à l'inclusion dans la population ITT**, évaluée selon une analyse de covariance (ANCOVA).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (analysés en séquence hiérarchique « *stepdown* ») ont été :

- la variation des taux de non-HDL cholestérol, de cholestérol total (CT), d'apolipoprotéine B (apo B) et de hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

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 le critère de jugement principal (population ITT)

L'acide bempédoïque a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la réduction relative moyenne du taux de LDL-c à la semaine 12 : - 23,5 % versus - 5,0 % ; Δ = - 28,5 % (IC95% = [- 34,4 ; - 22,5] ; $p < 0,001$).

Les résultats des analyses de sensibilité prévues au protocole et réalisées sur ce critère principal ont été cohérents avec ceux de l'analyse d'efficacité principale.

Par ailleurs, l'effet de l'acide bempédoïque sur la réduction du taux de LDL-c à la semaine 12 a été évalué dans différents sous-groupes en fonction des taux de LDL-c à l'inclusion, des antécédents de diabète, de l'âge, de l'origine, du sexe, de l'IMC, des traitements hypolipémiants concomitants et de la région géographique. Les résultats de la majorité de ces analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été homogènes entre les 2 groupes de traitement et 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 présentés dans le

Tableau 4 ont montré **des différences statistiquement significatives en faveur de l'acide bempédoïque par rapport au placebo sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés** évaluant les variations d'autres paramètres lipidiques par rapport à l'inclusion.

Tableau 4 - Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude Clear TRANQUILITY 1002-048

Critère de jugement	Acide bempédoïque (N = 181)	Placebo (N = 88)
Variation absolue du taux de non-HDL-c entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	175	82
Moyenne (ET)	-32,6 (37,12)	6,9 (28,88)
Variation du taux de non-HDL-c entre l'inclusion et la semaine 12, % (méthode ANCOVA)		
Effectif, n	175	82
Moyenne des moindres carrés (ET)	-18,38 (1,668)	5,19 (2,202)
Différence MMC (Ac. Bemp. versus placebo) [IC95%] ; p-value	-23,56 (2,777) [-29,005 ; -18,121] ; < 0,001	
Variation absolue du taux de CT entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	176	82
Moyenne (ET)	-36,5 (39,62)	5,7 (29,18)
Variation du taux de CT entre l'inclusion et la semaine 12, % (méthode ANCOVA)		
Effectif, n	176	82
Moyenne des moindres carrés (ET)	-15,11 (1,282)	2,88 (1,553)
Différence MMC (Ac. Bemp. versus placebo) [IC95%] ; p-value	-17,99 (2,018) [-21,940 ; -14,030] ; < 0,001	
Variation absolue du taux de l'apo B entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	176	82
Moyenne (ET)	-20,17 (24,691)	5,35 (18,516)
Variation du taux de l'apo B entre l'inclusion et la semaine 12, % (méthode ANCOVA)		
Effectif, n	174	81
Moyenne des moindres carrés (ET)	-14,58 (1,497)	4,74 (1,786)
Différence MMC (Ac. Bemp. versus placebo) [IC95%] ; p-value	-19,32 (2,341) [-23,908 ; -14,732] ; < 0,001	
Variation absolue du taux de l'hsCRP entre l'inclusion et la semaine 12, mg/L		
Effectif, n	175	81
Médiane	-0,510	0,030
Variation du taux de l'hsCRP entre l'inclusion et la semaine 12, %		
Effectif, n	175	81
Médiane (EIQ)	-32,521 (66,270)	2,088 (81,367)
Différence [IC95%] (point médian de l'intervalle de confiance) ; p-value	-31,045 [-44,761 ; -17,401] ; < 0,001	

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans cette étude Clear TRANQUILITY 1002-048 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2.1.3 Etude Clear WISDOM 1002-047¹²

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, comparative, randomisée et en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'acide bempédoïque 180 mg/jour par rapport au placebo, en association à un traitement hypolipémiant à dose maximale tolérée, sur la réduction du taux de LDL-c après 12 semaines de traitement chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte et ayant un risque cardiovasculaire élevé.

Les patients inclus devaient notamment avoir :

- un taux de LDL-c à jeun ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/L) à la semaine -5 (visite S1) et ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/L) à la semaine -1 (visite S3) ;
- un risque cardiovasculaire élevé (avec HFHe et/ou maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée) ;
- un traitement hypolipémiant à la dose maximale tolérée, défini comme une statine d'intensité maximale tolérée, seule ou en association avec d'autres médicaments hypolipémiants à doses stables pendant au moins 4 semaines avant la sélection.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 52 semaines. Le schéma de l'étude est présenté en Figure 3 ci-dessous.

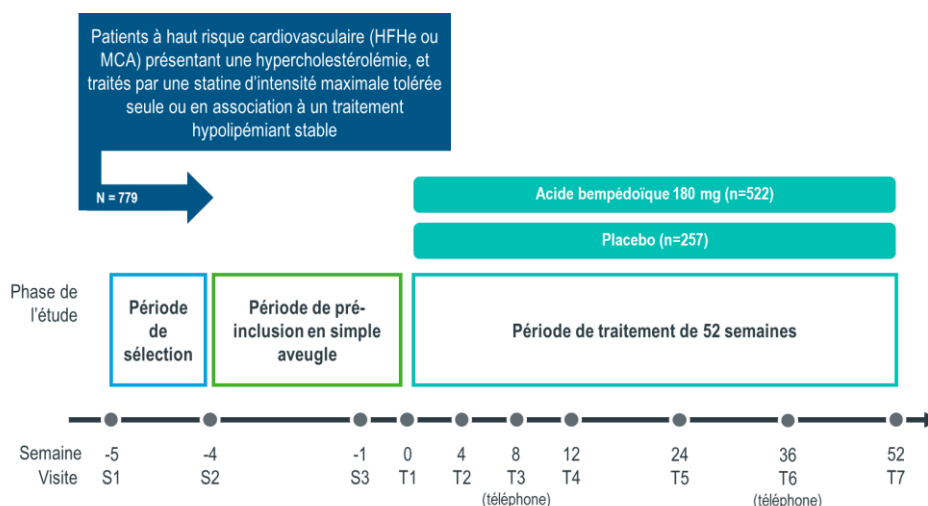


Figure 3 - Schéma de l'étude Clear WISDOM 1002-047

L'étude a débuté le 18/11/2016 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 25/09/2018 et a été réalisée dans 91 centres en Amérique du Nord et en Europe.

Traitements reçus

Un total de 779 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- **Groupe acide bempédoïque (n = 522)** : 1 comprimé pelliculé d'acide bempédoïque 180 mg une fois par jour par voie orale (posologie de l'AMM) ;
- **Groupe placebo (n = 257)** : 1 placebo (comprimé pelliculé) une fois par jour par voie orale.

¹² Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Nov 12;322(18):1780-1788. doi: 10.1001/jama.2019.16585. Erratum in: JAMA. 2020 Jan 21;323(3):282. doi: 10.1001/jama.2019.20661. PMID: 31714986; PMCID: PMC6865290.

Les patients recevaient également leur traitement hypolipémiant pendant toute la durée de l'étude incluant une statine d'intensité maximale tolérée (pendant au moins 4 semaines avant la sélection), associée ou non à d'autres thérapies hypolipémiantes. Les raisons de non-utilisation d'une statine de haute intensité devaient être documentées.

Au moment de la randomisation, 91 % des patients recevaient un traitement par statine et 53 % recevaient un traitement par statine d'intensité élevée.

La randomisation a été stratifiée sur :

- le risque cardiovasculaire (hypercholestérolémie familiale hétérozygote [HFHe] avec ou sans maladie cardiovasculaire athéroscléreuse *versus* maladie cardiovasculaire athéroscléreuse seule) ;
- l'intensité de la statine à l'inclusion (faible, modérée, élevée).

Dans cette étude, la majorité des patients inclus (95 %) a terminé l'étude et ce pourcentage était comparable pour le groupe acide bempédoïque et le groupe placebo. Au total, 19,3 % des patients ont interrompu le traitement de l'étude (20,5 % des patients du groupe acide bempédoïque et 16,7 % des patients du groupe placebo). Les principaux motifs d'arrêt du traitement ont été les événements indésirables (10,3 % des patients du groupe acide bempédoïque et 8,2 % des patients du groupe placebo).

Population de l'étude

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

- l'âge moyen à l'inclusion était de 64 ans (étendue : 28 à 91 ans) et 51 % des patients avaient ≥ 65 ans ;
- 36 % étaient des femmes ;
- le taux moyen initial de LDL-c était de 3,1 mmol/L (120,4 mg/dL) ;
- 94,5 % des patients avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse et seulement 5,5 % avaient une HFHe (avec ou sans maladie cardiovasculaire athéroscléreuse) ;
- 85 % des patients avaient des antécédents d'hypertension artérielle, 63 % des patients étaient des fumeurs ou ancien fumeurs et environ 30 % des patients avaient des antécédents de diabète.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la **variation du taux de LDL-c à la semaine 12 par rapport à l'inclusion dans la population ITT**, évaluée selon une analyse de covariance (ANCOVA).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (analysés en séquence hiérarchique « *stepdown* ») ont été :

- la variation du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
- la variation des taux de non-HDL cholestérol, de cholestérol total (CT), d'apolipoprotéine B (apo B) et de hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

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 le critère de jugement principal (population FAS)

L'acide bempédoïque a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la réduction relative moyenne du taux de LDL-c à la semaine 12 : - 15,1 % versus + 2,4 % ; Δ = - 17,4 % (IC95% = [- 20,9 ; - 13,9] ; $p < 0,001$).

Les résultats des analyses de sensibilité prévues au protocole et réalisées sur le critère principal ont été cohérents avec ceux de l'analyse d'efficacité principale.

Des analyses en sous-groupes non prévues au protocole ont également été réalisées sur le critère principal ; celles-ci ne seront pas détaillées dans cet avis s'agissant d'analyses post-hoc.

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

Les résultats présentés dans le Tableau 5 ont montré **des différences statistiquement significatives en faveur de l'acide bempédoïque par rapport au placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés** évaluant les variations d'autres paramètres lipidiques par rapport à l'inclusion.

Tableau 5 - Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude Clear WISDOM 1002-047

Critère de jugement	Acide bempédoïque (N = 522)	Placebo (N = 257)
Variation absolue du taux de LDL-c entre l'inclusion et la semaine 24, mg/dL		
Effectif, n	485	247
Moyenne (ET)	-12,6 (34,11)	2,1 (31,39)
Variation du taux de LDL-c entre l'inclusion et la semaine 24, % (Méthode ANCOVA)		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-12,10 (1,479)	2,66 (1,910)
Différence MMC (Ac. Bemp versus placebo) [IC95%] ; p-value	-14,77 (2,418) [-19,504 ; -10,027] ; < 0,001	
Variation absolue du taux de non-HDL-c entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	498	253
Moyenne (ET)	-10,9 (22,21)	1,9 (22,07)
Variation du taux de non-HDL-c entre l'inclusion et la semaine 12, % (Méthode ANCOVA)		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-10,75 (0,952)	2,28 (1,351)
Différence MMC (Ac. Bemp versus placebo) [IC95%] ; p-value	-13,03 (1,652) [-16,270 ; 9,794] ; < 0,001	
Variation absolue du taux de CT entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	499	253
Moyenne (ET)	-10,1 (16,15)	1,0 (16,68)
Variation du taux de CT entre l'inclusion et la semaine 12, % (Méthode ANCOVA)		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-9,94 (0,688)	1,26 (1,010)
Différence MMC (Ac. Bemp versus placebo) [IC95%] ; p-value	-11,20 (1,224) [-13,599 ; -8,801] ; < 0,001	
Variation absolue du taux de l'apo B entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	479	245
Moyenne (ET)	-9,5 (19,16)	3,3 (22,15)
Variation du taux de l'apo B entre l'inclusion et la semaine 12, % (Méthode ANCOVA)		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-9,29 (0,851)	3,73 (1,340)
Différence MCC (Ac. Bemp versus placebo) [IC95%] ; p-value	-13,02 (1,587) [-16,130 ; -9,907] ; < 0,001	
Variation du taux de hsCRP entre l'inclusion et la semaine 12, %		
Effectif, n	467	240
Médiane (EIQ)	-18,699 (69,931)	-9,366 (71,561)

Critère de jugement	Acide bempédoïque (N = 522)	Placebo (N = 257)
Différence [IC95%] (point médian de l'IC) ; p-value	-8,733 [-17,238 ; -0,434] (-8,836) ; 0,039	

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans cette étude Clear WISDOM 1002-047 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2.1.4 Etude Clear HARMONY 1002-040¹³

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, comparative, randomisée et en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la sécurité de l'acide bempédoïque 180 mg/jour et de démontrer sa supériorité par rapport au placebo, en association à un traitement hypolipémiant à dose maximale tolérée, sur la réduction des paramètres lipidiques après 52 semaines de traitement chez des patients adultes présentant une hyperlipidémie et ayant un risque cardiovasculaire élevé.

Les patients inclus devaient notamment avoir :

- un taux de LDL-c à jeun ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/L) à la semaine -2 (visite S1) ;
- un risque cardiovasculaire élevé (avec HFHe et/ou maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée) ;
- un traitement hypolipémiant à la dose maximale tolérée, défini comme une statine d'intensité maximale tolérée, seule ou en association avec d'autres médicaments hypolipémiants à doses stables pendant au moins 4 semaines avant la sélection.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 52 semaines. Le schéma de l'étude est présenté en Figure 4 ci-dessous.

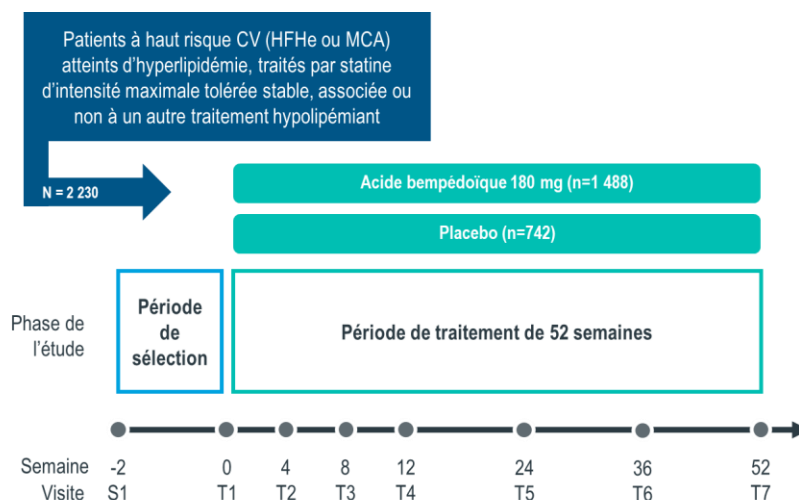


Figure 4 - Schéma de l'étude Clear HARMONY 1002-040

L'étude a débuté le 21/01/2016 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 28/03/2018 et a été réalisée dans 114 centres en Amérique du Nord et en Europe.

¹³ Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2019 Mar 14;380(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917. PMID: 30865796.

Traitements reçus

Un total de 2 230 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- **Groupe acide bempédoïque (n = 1 488)** : 1 comprimé pelliculé d'acide bempédoïque 180 mg une fois par jour par voie orale (posologie de l'AMM) ;
- **Groupe placebo (n = 742)** : 1 placebo (comprimé pelliculé) une fois par jour par voie orale.

Les patients recevaient également un traitement hypolipémiant pendant toute la durée de l'étude incluant une statine d'intensité maximale tolérée (pendant au moins 4 semaines avant la sélection), associée ou non à d'autres thérapies hypolipémiantes. Les raisons de non-utilisation d'une statine de haute intensité devaient être documentées.

Au moment de la randomisation, l'ensemble des patients recevaient un traitement par statine et 50 % recevaient un traitement par statine d'intensité élevée.

La randomisation a été stratifiée sur :

- le risque cardiovasculaire (hypercholestérolémie familiale hétérozygote [HFHe] avec ou sans maladie cardiovasculaire athéroscléreuse *versus* maladie cardiovasculaire athéroscléreuse seule) ;
- l'intensité de la statine à l'inclusion (faible, modérée, élevée).

Dans cette étude, la majorité des patients inclus (94,6 %) a terminé l'étude et ce pourcentage était comparable pour le groupe acide bempédoïque et le groupe placebo. Au total, 21,8 % des patients ont interrompu le traitement de l'étude (23,2 % des patients du groupe acide bempédoïque et 19,1 % des patients du groupe placebo). Les principaux motifs d'arrêt du traitement ont été les événements indésirables (10,8 % des patients du groupe acide bempédoïque et 7,4 % des patients du groupe placebo).

Population de l'étude

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

- l'âge moyen à l'inclusion était de 66 ans (étendue : 24 à 88 ans) et 61 % des patients avaient ≥ 65 ans ;
- 27 % étaient des femmes ;
- le taux moyen initial de LDL-c était de 2,7 mmol/L (103,2 mg/dL) ;
- 97,6 % des patients avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse et seulement 3,5 % avaient une HFHe (avec ou sans maladie cardiovasculaire athéroscléreuse) ;
- 79 % des patients avaient des antécédents d'hypertension artérielle, 67 % des patients étaient des fumeurs ou ancien fumeurs et 29 % des patients avaient des antécédents de diabète.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la **tolérance générale**.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (analyse de covariance ANCOVA en séquence hiérarchique « *stepdown* ») ont été :

- la variation du taux de LDL-c à la semaine 12 par rapport à l'inclusion ;
- la variation du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
- la variation des taux de non-HDL cholestérol, de cholestérol total (CT), d'apolipoprotéine B (apo B) et de hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

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 le critère de jugement principal (population de tolérance)

Les résultats des analyses de sécurité et de tolérance de l'acide bempédoïque sont synthétisés et présentés dans le chapitre 3.3 Profil de tolérance.

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

Les résultats présentés dans le

Tableau 6 ont montré **des différences statistiquement significatives en faveur de l'acide bempédoïque par rapport au placebo sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés** évaluant les variations d'autres paramètres lipidiques par rapport à l'inclusion.

Tableau 6 - Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude Clear HARMONY 1002-040

Critère de jugement	Acide bempédoïque (N = 1 488)	Placebo (N = 742)
Variation absolue du taux de LDL-c entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	1 424	725
Moyenne (ET)	-19,23 (24,005)	0,43 (27,036)
Variation du taux de LDL-c entre l'inclusion et la semaine 12, % (Méthode ANCOVA)		
Effectif, n	1 488	742
Moyenne des moindres carrés (ET)	-16,5 (0,52)	1,6 (0,86)
Différence MMC (Ac. Bemp versus placebo) [IC95%] ; p-value	-18,1 (1,01) [-20,0 ; -16,1] ; < 0,001	
Variation absolue du taux de LDL-c entre l'inclusion et la semaine 24, mg/dL		
Effectif, n	1 397	707
Moyenne (ET)	-17,50 (25,492)	0,40 (25,212)
Variation du taux de LDL-c entre l'inclusion et la semaine 24, % (Méthode ANCOVA)		
Effectif, n	1 488	742
Moyenne des moindres carrés (ET)	-14,9 (0,60)	1,2 (0,88)
Différence MMC (Ac. Bemp versus placebo) [IC95%] ; p-value	-16,1 (1,07) [-18,2 ; -14,0] ; < 0,001	
Variation absolue du taux non-HDL-c entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	1 427	726
Moyenne (ET)	-17,66 (27,658)	0,65 (30,037)
Variation du taux non-HDL-c entre l'inclusion et la semaine 12, % (Méthode ANCOVA)		
Effectif, n	1 488	742
Moyenne des moindres carrés (ET)	-11,9 (0,48)	1,5 (0,76)
Différence MMC (Ac. Bemp versus placebo) [IC95%] ; p-value	-13,3 (0,90) [-15,1 ; -11,6] ; < 0,001	
Variation absolue du taux de CT entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	1 427	726
Moyenne (ET)	-20,65 (28,871)	0,42 (31,069)
Variation du taux de CT entre l'inclusion et la semaine 12, % (Méthode ANCOVA)		
Effectif, n	1 488	742
Moyenne des moindres carrés (ET)	-10,3 (0,37)	0,8 (0,57)

Critère de jugement	Acide bempédoïque (N = 1 488)	Placebo (N = 742)
Différence MMC (Ac. Bemp versus placebo) [IC95%] ; p-value	-11,1 (0,69) [-12,5 ; -9,8] ; < 0,001	
Variation absolue du taux d'Apo B entre l'inclusion et la semaine 12, mg/dL		
Effectif, n	1 415	718
Moyenne (ET)	-9,5 (17,17)	1,9 (17,68)
Variation du taux d'Apo B entre l'inclusion et la semaine 12, % (Méthode ANCOVA)		
Effectif, n	1 485	736
Moyenne des moindres carrés (ET)	-8,6 (0,47)	3,3 (0,7)
Différence MMC (Ac. Bemp versus placebo) [IC95%] ; p-value	-11,9 (0,85) [-13,6 ; -10,2] ; < 0,001	
Variation absolue du taux de hsCRP entre l'inclusion et la semaine 12, mg/L		
Effectif, n	1 421	724
Moyenne (ET)	-0,220	0,020
Variation du taux de hsCRP entre l'inclusion et la semaine 12, %		
Effectif, n	1 421	724
Moyenne des moindres carrés (ET)	-22,4 (72,5)	2,6 (91,9)
Différence (Ac. Bemp versus placebo) [IC95%] ; p-value	-21,5 (2,80) [-26,96 ; -16,00], < 0,001	

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans cette étude Clear HARMONY 1002-040 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2.2 Dans la prévention du risque cardiovasculaire chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire) ou chez les patients ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire)

3.2.2.1 Etude Clear OUTCOMES 1002-043¹⁴

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, comparative, randomisée et en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'acide bempédoïque 180 mg/jour par rapport au placebo en association à un traitement hypolipémiant à dose maximale tolérée sur la réduction du risque de MACE (événements cardiovasculaires indésirables majeurs) après au moins 24 mois de traitement chez des patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse et intolérants aux statines.

Les patients inclus devaient notamment avoir :

- un taux de LDL-C à jeun ≥ 100 mg/dL (2,6 mmol/L) à la semaine -5 (visite S1) sous traitement hypolipémiant stable (4 semaines avant la visite S1) et optimisé pouvant comprendre une statine à très faible dose ;

¹⁴ Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024. Epub 2023 Mar 4. PMID: 36876740.

- une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée définie par des antécédents documentés de maladie coronarienne, d'artériopathie périphérique symptomatique et/ou d'athérosclérose cérébrovasculaire OU un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse défini par la présence d'au moins un des critères suivants :
 - diabète (de type 1 ou de type 2) chez les femmes âgées de plus de 65 ans ou chez les hommes âgés de plus de 60 ans ;
 - ou score de risque de Reynolds > 30 % ou score de risque SCORE > 7,5 % sur 10 ans ;
 - ou score calcique > 400 unités Agatston à tout moment dans le passé ;
- un traitement hypolipémiant (incluant des statines associées ou non à d'autres thérapies hypolipémiantes) à des fins de prévention primaire ou secondaire d'événements cardiovasculaires ;
- une intolérance aux statines déclarée par le patient en raison d'un événement indésirable débutant ou s'aggravant avec la prise de statine et étant résolu ou amélioré par l'arrêt du traitement par statine, entraînant une incapacité à tolérer :
 - 2 statines ou plus, quelle que soit l'intensité ;
 - ou 1 statine quelle que soit l'intensité, et ne voulant pas prendre une deuxième statine ou étant conseillé de ne pas prendre une deuxième statine par un médecin.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était d'au moins 24 mois. Le schéma de l'étude est présenté en Figure 5 ci-dessous.

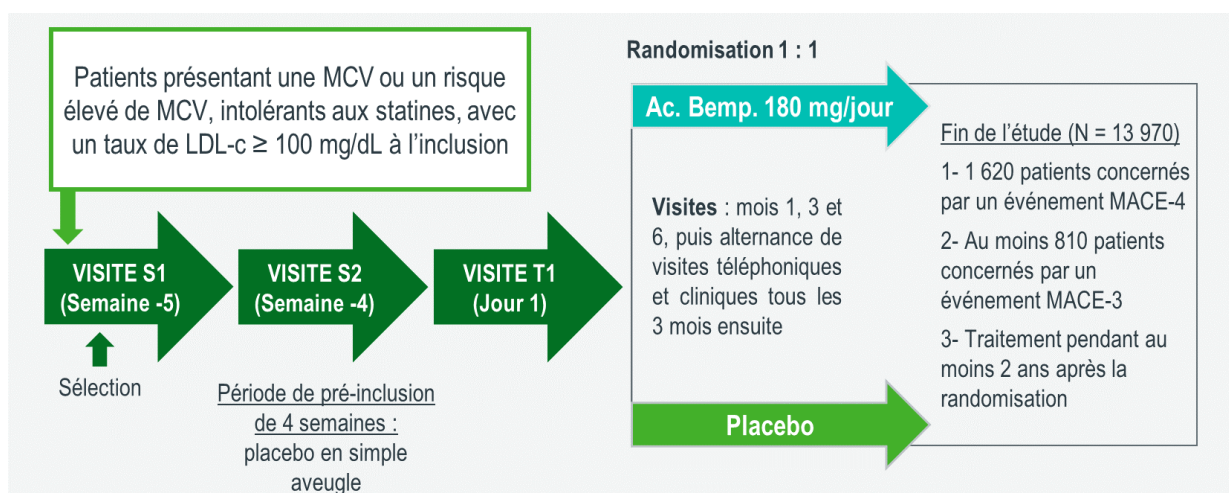


Figure 5 - Schéma de l'étude Clear OUTCOMES 1002-043

L'étude a débuté le 22/11/2016 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 30/11/2022 et a été réalisée dans 1 331 centres en Amérique du Nord, en Amérique latine, en Europe, en Australie, en Inde, en Nouvelle-Zélande, en Afrique du Sud et en Turquie.

Traitements reçus

Un total de 13 970 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe acide bempédoïque (n = 6 992)** : 1 comprimé pelliculé d'acide bempédoïque 180 mg une fois par jour par voie orale (posologie de l'AMM) ;
- **Groupe placebo (n = 6 978)** : 1 placebo (comprimé pelliculé) une fois par jour par voie orale.

Les patients pouvaient continuer à prendre leur traitement hypolipémiant pendant toute la durée de l'étude, à condition qu'il soit pris à doses stables pendant 2 semaines avant la sélection S1 (au moins 12 semaines avant la visite S1 pour les inhibiteurs de PCSK9).

Au moment de la randomisation :

- 77,3 % des patients ne pouvaient recevoir aucune statine (intolérance complète) ;
- 22,3 % recevaient une statine d'intensité réduite (intolérance partielle) ;
- 18,5 % utilisaient d'autres traitements hypolipémiants hors statine (à noter que seulement 11,5 % des patients prenaient de l'ézétimibe à l'inclusion) ;
- 58,8 % des patients ne prenaient aucun traitement hypolipémiant à l'inclusion.

Dans cette étude, la majorité des patients inclus (95,3 %) a terminé l'étude et ce pourcentage était comparable pour le groupe acide bempédoïque et le groupe placebo. Au total, 30,4 % des patients ont interrompu le traitement de l'étude (29,1 % des patients du groupe acide bempédoïque et 31,7 % des patients du groupe placebo). Les principaux motifs d'arrêt du traitement ont été la décision du patient (13,7 % des patients du groupe acide bempédoïque et 16,4 % des patients du groupe placebo) et les événements indésirables (11,3 % des patients du groupe acide bempédoïque et 10,7 % des patients du groupe placebo).

Population de l'étude

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

- l'âge moyen à l'inclusion était de 65,5 ans et 59 % des patients avaient ≥ 65 ans ;
- 48 % étaient des femmes ;
- le taux moyen initial de LDL-c était de 3,6 mmol/L (139 mg/dL) ;
- 70 % des patients avaient une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée et 30 % des patients avaient un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ;
- les antécédents médicaux et maladies concomitantes des patients incluaient : hypertension artérielle (85 %), diabète (46 %), prédiabète (42 %), tabagisme (22 %), DFGe < 60 mL/min/1,73 m² (21 %) et indice de masse corporelle moyen de 29,9 kg/m².

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été le **critère composite MACE-4 évaluant le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire indésirable majeur parmi les suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) non fatal, accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal et revascularisation coronaire**, confirmé par un comité de revue indépendant et évalué selon un modèle de Cox.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (analyse en séquence hiérarchique par « *gatekeeping* ») ont été :

1. Délai de survenue du premier événement cardiovasculaire indésirable majeur du critère composite MACE-3 parmi les suivants : décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatal ou AVC non fatal ;
2. Délai de survenue du premier IDM fatal ou non fatal ;
3. Délai de survenue de la première revascularisation coronaire ;
4. Délai de survenue du premier AVC fatal ou non fatal ;
5. Délai de survenue des décès d'origine cardiovasculaire ;
6. Délai de survenue des décès toutes causes.

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 le critère de jugement principal (population ITT)

L'acide bempédoïque a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la réduction du risque de survenue des événements cardiovasculaires du critère composite MACE-4 sur un suivi médian d'environ 3,5 ans (40,6 mois) : HR = 0,87 (IC95% [0,79 ; 0,96] ; p = 0,0037). Cela se traduit par une réduction du risque absolue d'environ 1,6 %.

Il est à noter que le résultat sur ce critère principal composite a été porté par l'effet du traitement sur 2 des composantes du MACE-4 qui sont l'infarctus du myocarde non fatal (HR = 0,73 ; IC95% [0,62 ; 0,87] ; p_{nominal}=0,0003) et la revascularisation coronarienne (HR = 0,81 ; IC95% [0,72 ; 0,92] ; p_{nominal}=0,0013). Cependant, aucune différence n'est suggérée en ce qui concerne les AVC non fatals (HR = 0,82 ; 95 % [0,64 ; 1,05] ; p_{nominal}=0,109) et les décès d'origine cardiovasculaire (HR = 1,04 ; IC95 % [0,88 ; 1,24] ; p_{nominal}=0,62).

Les résultats des analyses de sensibilité prévues au protocole et réalisées sur ce critère principal ont été cohérents avec ceux de l'analyse d'efficacité principale.

Par ailleurs, l'effet de l'acide bempédoïque sur la réduction de la survenue des événements cardiovasculaires du critère composite MACE-4 a été évalué dans différents sous-groupes en fonction de l'âge, de l'origine, du sexe, de la région géographique, de l'IMC, du risque cardiovasculaire, du taux de LDL-c à l'inclusion, du taux d'hsCRP à l'inclusion, du DFG à l'inclusion, des antécédents d'insuffisance rénale chronique, du statut glycémique à l'inclusion, de l'utilisation ou non d'ézétimibe à l'inclusion, de l'utilisation ou non de statines à l'inclusion et du critère d'intolérance aux statines. Les résultats de la majorité de ces analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été homogènes entre les 2 groupes de traitement et ont été cohérents avec ceux présentés dans l'analyse principale. **Toutefois, une interaction significative (p=0,0302) de l'effet avec le type de prévention primaire ou secondaire a été mise en évidence : la réduction de la survenue des événements cardiovasculaires du critère composite MACE-4 était moins importante avec l'acide bempédoïque chez les patients traités en prévention secondaire *versus* ceux traités en prévention primaire. Néanmoins, il est à noter que cette analyse en sous-groupes, bien que prévue au protocole, n'a pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha ; par conséquent, ces résultats sont de nature exploratoire et sont à interpréter avec prudence.**

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

Les résultats présentés dans le Tableau 7 ont montré **des différences statistiquement significatives en faveur de l'acide bempédoïque par rapport au placebo sur les 3 premiers critères secondaires hiérarchisés, à savoir :**

- la réduction du risque de survenue des événements cardiovasculaires du critère composite MACE-3 (décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatals ou AVC non fatals) ;
- la réduction du risque de survenue d'IDM fatals ou non fatals ;
- et la réduction du risque de survenue de revascularisation coronaire.

Toutefois, la supériorité de l'acide bempédoïque par rapport au placebo n'a pas été démontrée sur la réduction du risque de survenue des AVC fatals ou non fatals. La séquence hiérarchique a donc été interrompue et l'effet de l'acide bempédoïque par rapport au placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants (réduction du risque de survenue des décès cardiovasculaires et des décès toutes causes) n'a donc pas pu être testé.

Tableau 7 - Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude Clear OUTCOMES 1002-043

Critère de jugement	Acide bempédoïque (n = 6 992)	Placebo (n = 6 978)	HR [IC95%] ; p-value
MACE-3, n (%)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 [0,76 ; 0,96] ; 0,0058
IDM non fatal	233 (3,3)	309 (4,4)	NA
Décès d'origine CV	232 (3,3)	222 (3,2)	NA
AVC non fatal	110 (1,6)	132 (1,9)	NA
IDM fatal et non fatal, n (%)	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 [0,66 ; 0,91] ; 0,0016
Revascularisation coronaire, n (%)	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 [0,72 ; 0,92] ; 0,0013
AVC fatal et non fatal, n (%)	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 [0,67 ; 1,07] ; 0,1593*
Décès d'origine CV, n (%)	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 [0,88 ; 1,24]
Décès toutes causes, n (%)	434 (6,2)	420 (6,0)	1,03 [0,90 ; 1,18]

Abréviations : NA : Non applicable ; MACE : Événements cardiovasculaires majeurs ; IDM : Infarctus du myocarde ; CV : Cardiovasculaire ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; HR : Hazard ratio.

*Rupture de la séquence hiérarchique : p-value > 0,005

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans cette étude Clear OUTCOMES 1002-043 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'acide bempédoïque lors des études cliniques pivots ont été l'hyperuricémie (3,8 %), les douleurs aux extrémités (3,1 %), l'anémie (2,5 %) et la goutte (1,4 %). Un nombre plus important de patients traités par acide bempédoïque par rapport aux patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % *versus* 0,3 %), de diarrhées (0,5 % *versus* < 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % *versus* 0) et de nausées (0,3 % *versus* 0,2 %).

Parmi les événements indésirables d'intérêt :

- **élévation des taux d'enzymes hépatiques** : des augmentations des transaminases sériques (ASAT ou ALAT) ont été rapportées avec l'acide bempédoïque. Dans les études de phase III réalisées dans l'hyperlipidémie primaire, l'incidence des élévations ($\geq 3 \times \text{LSN}^{15}$) des taux de transaminases hépatiques a été de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Dans l'étude CLEAR Outcomes, des élévations des taux de transaminases hépatiques $\geq 3 \times \text{LSN}^{15}$ sont également survenues plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédoïque (1,6 %) que chez les patients sous placebo (1,0 %). Ces élévations des taux de transaminases n'ont pas été associées à d'autres signes d'insuffisance hépatique ;
- **augmentation des taux sériques d'acide urique** : des augmentations du taux sérique d'acide urique ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédoïque, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2¹⁶ dans les tubules rénaux. Dans les études de phase III réalisées dans l'hyperlipidémie primaire, une augmentation moyenne de 47,6 micromole/L (0,8

¹⁵ LSN = limite supérieure normale

¹⁶ OAT2 = *Organic Anion Transporters*. Les transporteurs d'anions organiques servent au transport de petites molécules organiques anioniques à travers les barrières épithéliales et entre les différents compartiments de l'organisme.

mg/dL) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous acide bempédoïque à la 12^{ème} semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines du traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Dans les études de phase III réalisées dans l'hyperlipidémie primaire, des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans l'étude CLEAR Outcomes, une augmentation moyenne de 47,6 micromole/L (0,8 mg/dL) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous acide bempédoïque au 3^{ème} mois et des crises de goutte ont également été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédoïque (3,1 %) que chez les patients sous placebo (2,1 %). Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN¹⁵ ;

- **effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin** : l'acide bempédoïque semble augmenter les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Dans les études de phase III réalisées dans l'hyperlipidémie primaire, une augmentation moyenne de 4,4 micromole/L (0,05 mg/dL) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 0,61 mmol/L (1,7 mg/dL) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observées sous acide bempédoïque à la 12^{ème} semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Des augmentations moyennes comparables des taux sériques de créatinine (5,8 micromole/L [0,066 mg/dL]) et d'azote uréique sanguin (0,82 mmol/L [2,3 mg/dL]) ont été observées sous acide bempédoïque dans l'étude CLEAR Outcomes ;
- **diminution des taux d'hémoglobine** : des diminutions du taux d'hémoglobine ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédoïque. Dans les études de phase III réalisées dans l'hyperlipidémie primaire, une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et $<$ à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux a été observée chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédoïque et chez 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans les études de phase III conduites dans l'hyperlipidémie primaire, une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. Dans l'étude CLEAR Outcomes, des diminutions comparables des taux d'hémoglobine ont été observées et une anémie a également été rapportée plus fréquemment chez les patients traités par acide bempédoïque (4,7 %) que chez les patients sous placebo (3,9 %).

Par ailleurs, un risque potentiel de myopathie lors de l'administration concomitante d'acide bempédoïque et de statines a été identifié lors des études cliniques. En effet, conformément au RCP, l'acide bempédoïque augmente les concentrations plasmatiques de statines et les patients recevant de l'acide bempédoïque comme traitement concomitant à une statine doivent être suivis. Les statines provoquent parfois des myopathies. Dans de rares cas, la myopathie peut se manifester sous forme d'une rhabdomyolyse s'accompagnant ou non d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobulinurie et peut entraîner le décès. Des myosites accompagnées de taux de CPK $> 10 \times$ LSN ont été rapportées à une fréquence rare lors d'un traitement par acide bempédoïque concomitant à un

traitement de fond par simvastatine 40 mg. Ainsi, des doses de simvastatine > 40 mg ne doivent pas être associées à la prise d'acide bempédoïque.

Enfin, en ce qui concerne les sujets âgés, parmi les 3 621 patients traités par acide bempédoïque dans les études de phase III réalisées dans l'hyperlipidémie primaire, 2 098 (58 %) avaient plus de 65 ans. Dans l'étude CLEAR Outcomes, 4 141 patients (59 %) traités par acide bempédoïque étaient âgés de 65 ans et plus et 1 066 patients (15 %) traités par acide bempédoïque étaient âgés de 75 ans et plus. **Aucune différence générale en termes de sécurité n'a été observée entre la population âgée et la population plus jeune.**

Le résumé des risques du PGR de NILEMDO (acide bempédoïque) (version 6.0, 12/04/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Sans objet
Risques importants potentiels	Sans objet.
Informations manquantes	Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale recevant une dialyse.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude non interventionnelle MILOS (NCT04579367) qui est actuellement toujours en cours (analyse finale prévue au Q4 2026). Il s'agit d'une étude observationnelle européenne qui décrit l'utilisation de l'acide bempédoïque seul ou en association à un traitement hypolipémiant chez des patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte. L'étude a inclus des patients en Allemagne, au Royaume-Uni, en Belgique et en Italie.

Les patients recrutés avaient en moyenne 64,7 ans et la majorité présentait un haut ou très haut risque cardiovasculaire (95,0 %) et était traités en prévention secondaire (81,7 %). Les premiers résultats de cette étude à un an ont suggéré une réduction moyenne de 27,3 % du taux de LDL-c par rapport à l'inclusion. À deux ans, une réduction moyenne de 30,3 % du taux de LDL-c par rapport à l'inclusion a été observée.

En ce qui concerne la tolérance, 16,2 % des patients ont rapporté des effets indésirables (dont 11,0 % jugés liés au traitement), principalement des myalgies.

En conclusion, les résultats de cette étude observationnelle suggèrent (sans démonstration) une efficacité du traitement sur la réduction du taux de LDL-c et une tolérance acceptable en ligne avec les données des essais contrôlés.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

➔ **Dans l'indication évaluée**

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude 1002-074 n° NCT: 05103254	Étude de phase IV, descriptive, observationnelle, à long terme, ayant pour objectif d'évaluer le risque de grossesse et de complications maternelles ainsi que les EI sur le développement du fœtus, du nouveau-né et du nourrisson chez les femmes exposées à l'Ac. Bemp. ou à l'Ac. Bemp. + ézétimibe pendant la grossesse.	Q2 2032
Étude 1002FDC-075 n° NCT: 03531905	Étude de phase IV, en ouvert ayant pour objectif d'évaluer la concentration d'Ac. Bemp. et d'Ac. Bemp. + ézétimibe dans le lait maternel de femmes allaitantes en bonne santé, traitées par Ac. Bemp. ou Ac. Bemp. + ézétimibe.	12/2024
Étude 1002-041 n° NCT: 05694260	Etude de phase II, en ouvert visant à évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et la tolérance de l'Ac. Bemp. chez des enfants (âgés de 6 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.	24/03/2024 (date estimée d'achèvement de l'étude)
Étude 1002-079	Etude de phase II, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'Ac. Bemp. par rapport à un placebo chez des patients originaires d'Asie de l'Est et atteints d'hypercholestérolémie.	26/03/2024
Étude 1002-071	Étude de phase I, en ouvert, à dose unique visant à évaluer la pharmacocinétique de l'Ac. Bemp. chez des patients sains ayant une fonction rénale normale et chez des patients atteints d'une maladie rénale en phase terminale recevant une hémodialyse.	13/08/2024
Étude HACOL-ACS n° EudraCT: 2022-003526-50	Étude de phase IV, en ouvert, prospective et interventionnelle visant à évaluer l'efficacité de l'Ac. Bemp. pour atteindre les objectifs de LDL-C chez les patients ayant subi un IDM avec ou sans sus-décalage du segment ST.	30/04/2025 (date estimée d'achèvement de l'étude)
Étude 346-102-00003 n° NCT: 05687071	Étude de phase III, multicentrique, en ouvert, non contrôlée et à long terme ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'Ac. Bemp. chez les patients atteints d'hypercholestérolémie à LDL.	31/10/2024 (date estimée d'achèvement de l'étude)

4. Discussion

4.1 Dans le traitement de l'hypercholestérolémie et de la dyslipidémie mixte

Il est à noter qu'à ce jour le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement de NILEMDO (acide bempédoïque) dans le périmètre d'indication de l'AMM initiale octroyée en 2020 (hypercholestérolémie primaire [hétérozygote familiale et non familiale] et dyslipidémie chez l'adulte) ; toutefois, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

Les données d'efficacité disponibles évaluant la spécialité NILEMDO (acide bempédoïque) **dans le périmètre d'indication de l'AMM initiale** sont les suivantes :

→ Chez les patients dyslipidémiques intolérants aux statines :

Deux études de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle (Clear SERENITY 1002-046 et Clear TRANQUILITY 1002-048) **ont démontré la supériorité de l'acide bempédoïque versus placebo** :

- **sur la variation relative du taux de LDL-c à 12 semaines par rapport à l'inclusion** (critère de jugement principal) : Δ moyenne = - 21,4 % (IC95% = [- 25,1 ; - 17,7] ; $p < 0,001$) dans Clear SERENITY et Δ moyenne = - 28,5 % (IC95% = [- 34,4 ; - 22,5] ; $p < 0,001$) dans Clear TRANQUILITY ;
- **et sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés qui évaluaient les variations d'autres paramètres lipidiques par rapport à l'inclusion** (variation du taux de LDL-c à 24

semaines et variations du taux de cholestérol non-HDL, de cholestérol total [CT], d'apolipoprotéine B [apo B] et de hsCRP [*high-sensitivity C-reactive protein*] à 12 semaines) ;

➔ **Chez les patients dyslipidémiques déjà traités par statines à doses maximales tolérées associées ou non à d'autres thérapies hypolipémiantes :**

Deux études de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines (Clear WISDOM 1002-047 et Clear HARMONY 1002-040) **ont démontré la supériorité de l'acide bempédoïque versus placebo :**

- **sur la variation relative du taux de LDL-c à 12 semaines par rapport à l'inclusion** (critère de jugement principal) : **Δ moyenne = - 17,4 % (IC95% = [- 20,9 ; - 13,9] ; $p < 0,001$) dans Clear WISDOM et Δ moyenne = - 18,1 % (IC95% = [- 20,0 ; - 16,1] ; $p < 0,001$) dans Clear HARMONY ;**
- **et sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés qui évaluaient les variations d'autres paramètres lipidiques par rapport à l'inclusion** (variation du taux de LDL-c à 24 semaines et variations du taux de cholestérol non-HDL, de cholestérol total [CT], d'apolipoprotéine B [apo B] et de hsCRP [*high-sensitivity C-reactive protein*] à 12 semaines) ;

En ce qui concerne la tolérance, l'acide bempédoïque présente un profil de sécurité plutôt favorable d'après les données des études cliniques pivots. Néanmoins, bien que rares, des effets indésirables graves comme des myopathies ou rhabdomyolyses ont été rapportés, en particulier chez les patients qui prennent des statines ou d'autres médicaments hypolipémiants en association avec l'acide bempédoïque.

Au total, dans les 4 études cliniques pivots initiales (Clear SERENITY, Clear TRANQUILITY, Clear WISDOM et Clear HARMONY), l'acide bempédoïque a montré une réduction significative du taux de LDL-c chez les patients ayant une hypercholestérolémie, notamment ceux qui ne tolèrent pas les statines.

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

- l'absence de comparaison directe *versus* un comparateur actif tels que les anti-PCSK9 (alirocumab ou evolocumab), ou l'ézétimibe chez les patients en échec des statines, alors que la comparaison était possible ;
- la quantité d'effet de l'acide bempédoïque sur la réduction du taux de LDL-c jugée modeste dans les 4 études cliniques pivots initiales réalisées chez les patients ayant une hypercholestérolémie, avec une diminution moyenne de 18 à 28 % par rapport au placebo (la réduction étant moins importante lors d'un traitement concomitant par statines) ;
- la majorité des patients intolérants aux statines inclus dans les études Clear SERENITY et Clear TRANQUILITY n'a pas reçu un traitement hypolipémiant optimisé tel que préconisé dans les recommandations¹⁷ puisque seulement 14 % des patients étaient traités par ézétimibe dans l'étude Clear SERENITY et que l'utilisation des anti-PCSK9 n'était pas autorisée dans l'étude Clear TRANQUILITY, ce qui ne permet pas d'exclure une surestimation de l'effet de l'acide bempédoïque ;
- l'absence de données d'observance ou de qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, un effet modeste de l'acide bempédoïque est attendu sur la réduction du taux de LDL-c chez les adultes ayant une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte. Néanmoins, dans cette population, l'impact supplémentaire sur la

¹⁷ Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 1 janv 2020;41(1):111-88.

morbi-mortalité n'est que partiellement démontré et l'impact sur la qualité de vie reste à démontrer.

4.2 Dans la prévention du risque cardiovasculaire chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire) ou chez les patients ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire)

L'évaluation de NILEMDO (acide bempédoïque) dans l'extension d'indication octroyée en 2024 dans la prévention du risque cardiovasculaire chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire) ou ne présentant pas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) **a reposé sur l'étude de morbi-mortalité de phase III (Clear OUTCOMES 1002-43) multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo, réalisée chez 13 970 patients intolérants aux statines et ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.**

Cette étude a démontré la supériorité de l'acide bempédoïque par rapport au placebo :

- **sur la réduction du risque de survenue des événements cardiovasculaires du critère composite MACE-4 sur un suivi médian d'environ 3,5 ans (40,6 mois) : HR = 0,87 (IC95% [0,79 ; 0,96] ; p = 0,0037)** (critère de jugement principal) ;
- **et sur la réduction du risque de survenue des événements cardiovasculaires du critère composite MACE-3 (décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatals ou AVC non fatals), sur la réduction du risque de survenue d'IDM fatals ou non fatals et la réduction du risque de survenue de revascularisations coronaires** (3 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés).

Toutefois, la supériorité de l'acide bempédoïque par rapport au placebo n'a pas été démontrée sur la réduction du risque de survenue des AVC fatals ou non fatals (critère secondaire hiérarchisé n°4). La séquence hiérarchique a donc été interrompue et l'effet de l'acide bempédoïque par rapport au placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants (réduction du risque de survenue des décès cardiovasculaires et des décès toutes causes) n'a donc pas pu être testé.

En ce qui concerne la tolérance, les données de l'étude Clear-OUTCOMES ont confirmé le profil de sécurité plutôt favorable de l'acide bempédoïque.

Au total, dans l'étude de morbi-mortalité Clear OUTCOMES, l'acide bempédoïque a démontré une réduction du risque de survenue des événements cardiovasculaires majeurs (MACE 4 et MACE 3) chez les patients intolérants aux statines et ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.

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

- l'absence de comparaison directe *versus* un comparateur actif tels que les anti-PCSK9 (alirocumab ou evolocumab) ou l'ézétimibe chez les patients en échec des statines ;
- l'incertitude quant à l'effet clinique global de l'acide bempédoïque sur la mortalité cardiovasculaire du fait de l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative *versus* placebo sur la réduction des AVC, des décès d'origine cardiovasculaire et des décès toutes causes ;
- l'absence de données d'observance ou de qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'acide bempédoïque a démontré un impact supplémentaire sur la morbidité chez les patients adultes en cas de risque élevé de

maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire). Néanmoins, l'impact de l'acide bempédoïque sur la mortalité et la qualité de vie reste à démontrer.

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

Chez les patients adultes à haut ou très haut risque cardiovasculaire ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines, NILEMDO (acide bempédoïque) constitue une option thérapeutique en association à un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins l'ézétimibe :

- en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ;
- ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire).

Dans le traitement de l'hypercholestérolémie et de la dyslipidémie mixte, compte tenu de la quantité d'effet modeste sur la réduction du taux de LDL-c et de l'absence de comparaison directe *versus* un comparateur actif, NILEMDO (acide bempédoïque) 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.

Dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM, en l'absence de données cliniques, NILEMDO (acide bempédoïque) 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) dans le périmètre retenu sont limités aux spécialités PRALUENT (alirocumab) et REPATHA (évolocumab) :

- **en prévention primaire du risque d'événements cardiovasculaires** : les spécialités PRALUENT (alirocumab) et REPATHA (évolocumab) indiquées dans le traitement des dyslipidémies peuvent être considérées comme des CCP dans une partie du périmètre d'indication de NILEMDO (acide bempédoïque) qui couvre la prévention primaire du risque d'événements cardiovasculaires ;
- **en prévention secondaire du risque d'événements cardiovasculaires** : les spécialités PRALUENT (alirocumab) et REPATHA (évolocumab) peuvent être considérées comme des CCP de NILEMDO (acide bempédoïque) dans les périmètres des indications pour lesquels la Commission a octroyé un avis favorable au remboursement en prévention secondaire pour ces deux spécialités, à savoir :
 - 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 ».

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 :
 - mal établi dans le traitement des patients adultes présentant une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte compte tenu de l'absence de comparaison directe *versus* un comparateur actif et d'une quantité d'effet modeste sur la réduction du taux de LDL-c en association à d'autres hypolipémiants ;
 - important dans la prise en charge des patients adultes en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire) avec un impact supplémentaire démontré sur la morbidité et malgré un impact sur la mortalité et sur la qualité de vie restant à démontrer.
- ➔ Place dans la stratégie thérapeutique :
 - **Chez les patients adultes à haut ou très haut risque cardiovasculaire ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines**, NILEMDO (acide bempédoïque) constitue une option thérapeutique en association à un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins l'ézétimibe :
 - en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ;
 - ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire).
 - **Dans le traitement de l'hypercholestérolémie et de la dyslipidémie mixte**, compte tenu de la quantité d'effet modeste sur la réduction du taux de LDL-c et de l'absence de comparaison directe *versus* un comparateur actif, NILEMDO (acide bempédoïque) 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.
 - **Dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM**, en l'absence de données cliniques, NILEMDO (acide bempédoïque) 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 dans le traitement de l'hypercholestérolémie et de la dyslipidémie mixte chez l'adulte compte tenu :

- de l'impact modeste démontré de NILEMDO (acide bempédoïque) 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 NILEMDO (acide bempédoïque) sur la qualité de vie et l'organisation des soins ;
- de la réponse partielle au besoin médical dans la prise en charge des patients adultes en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire) compte tenu :
- d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité mais en l'absence d'impact démontré sur la mortalité et la qualité de vie ;
 - de l'absence de démonstration d'un impact de NILEMDO (acide bempédoïque) sur la qualité de vie et l'organisation des soins ;

NILEMDO (acide bempédoïque) 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 NILEMDO (acide bempédoïque) 180 mg, comprimé pelliculé, est :

- **important uniquement chez les patients adultes à haut ou très haut risque cardiovasculaire, avec une intolérance avérée aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c lorsque celui-ci n'est pas à l'objectif malgré un traitement hypolipémiant optimisé :**
 - en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ;
 - ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire) ;
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription de NILEMDO (acide bempédoïque) 180 mg, comprimé pelliculé, 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 NILEMDO (acide bempédoïque) 180 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou 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 NILEMDO (acide bempédoïque) par rapport au placebo sur la réduction du risque de survenue des événements cardiovasculaires majeurs (MACE 4 et MACE 3) chez les patients intolérants aux statines et ayant une maladie cardiovasculaire

athéroscléreuse avérée ou un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (étude Clear-OUTCOMES) ;

- du profil de tolérance favorable de l'acide bempédoïque ;
- du besoin médical actuellement partiellement couvert ;

mais au regard :

- de l'incertitude quant à l'effet clinique global de l'acide bempédoïque sur la mortalité cardiovasculaire du fait de l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative *versus* placebo sur la réduction des accidents vasculaires cérébraux, des décès d'origine cardiovasculaire et des décès toutes causes ;
- de l'absence de comparaison *versus* un comparateur actif, alors que celle-ci était possible notamment dans une partie de la population en prévention primaire ;
- de l'absence de données d'observance ou de qualité de vie ;

la Commission considère que NILEMDO (acide bempédoïque) 180 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des patients adultes en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire).

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

5.5 Population cible

La population cible de NILEMDO (acide bempédoïque) correspond aux patients adultes à haut ou très haut risque cardiovasculaire, avec une intolérance avérée aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, dont le taux de LDL-c n'est pas à l'objectif malgré un traitement hypolipémiant optimisé :

- en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ;
- ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire).

En l'absence de données publiées concernant la prévalence des patients présentant une intolérance ou une contre-indication aux statines, le laboratoire a fourni les données d'une étude observationnelle rétrospective (étude MARTINIQUE¹⁸) dont l'objectif était de décrire l'utilisation en France des thérapies hypolipémiantes et l'atteinte des objectifs de LDL-c chez les patients dyslipidémiques intolérants aux statines. Cette étude a été réalisée à partir d'une base de données permanente de prescription qui inclut plus de 1,9 millions de patients et qui est alimentée par un panel représentatif de 1 200 médecins généralistes français. L'étude a été conduite sur une période de 12 mois (septembre 2022 - août 2023) et les patients inclus devaient :

- avoir un diagnostic d'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de dyslipidémie mixte pendant la période d'inclusion,
- OU, avoir une prescription de traitements spécifiques de l'hypercholestérolémie ou de la dyslipidémie pendant la période d'inclusion,
- ET, avoir suivi une période de pré-observabilité d'au moins 2 ans avant la date d'inclusion, avec au moins une visite, quel que soit le motif, par an pendant cette période,

¹⁸ Schiele, F. et al. Identification and characterisation of patients with statin intolerance in France. Abstract 1593, European Atherosclerosis Society 2024

- ET, être âgés de 18 ans ou plus au moment de l'inclusion.

D'après l'extrapolation à la population française des données de cette étude MARTINIQUE, 7 454 272 sujets adultes auraient un diagnostic d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie en France, dont 4 385 160 patients seraient à haut ou très haut risque cardiovasculaire. Parmi eux, 2 611 291 patients n'auraient aucun antécédent d'événements cardiovasculaires et seraient donc traités en prévention primaire et 1 773 869 patients auraient des antécédents d'événements cardiovasculaires et seraient donc traités en prévention secondaire.

Par ailleurs, les résultats de cette étude MARTINIQUE ont rapporté que 10,9 % des patients traités par des hypolipémiants étaient intolérants aux statines. Il est à noter qu'un taux comparable de 9,1 % a été rapporté par une méta-analyse publiée en 2022 et ayant inclut 176 études (dont 112 essais cliniques randomisés et 64 études de cohorte)¹⁹.

Prévention primaire

Chez les patients à haut ou très haut risque cardiovasculaire en prévention primaire (n = 2 611 291), les données de l'étude MARTINIQUE ont permis de déterminer que :

- 306 694 patients seraient intolérants aux statines, parmi lesquels :
 - 85 103 ne prendraient aucune statine (intolérance complète),
 - et 221 591 seraient traités par statine de faible intensité seule ou en association à l'ézétimibe ou à un inhibiteur de PCSK9 (intolérance partielle) ;
- 137 099 patients intolérants aux statines recevraient un traitement optimisé, c'est-à-dire de l'ézétimibe seul (n = 72 044) ou en association à une statine de faible intensité (n = 65 055) ;
- 117 626 patients intolérants aux statines ne seraient pas contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé comprenant l'ézétimibe seul (n = 69 817) ou en association à une statine de faible intensité (n = 47 809).

La population cible de NILEMDO (acide bempédoïque) chez les patients à haut ou très haut risque cardiovasculaire, intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, dont le taux de LDL-c n'est pas à l'objectif malgré un traitement hypolipémiant optimisé, et ne présentant pas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) peut être estimée à 117 600 patients.

Prévention secondaire

Chez les patients à très haut risque cardiovasculaire en prévention secondaire (n = 1 773 869), les données de l'étude MARTINIQUE ont permis de déterminer que :

- 171 676 patients seraient intolérants aux statines, parmi lesquels :
 - 52 112 ne prendraient aucune statine (intolérance complète), et
 - 119 564 seraient traités par statine de faible intensité seule ou en association à l'ézétimibe ou à un inhibiteur de PCSK9 (intolérance partielle) ;
- 97 272 patients intolérants aux statines recevraient un traitement optimisé, c'est-à-dire de l'ézétimibe seul (n = 45 423) ou en association à une statine de faible intensité (n = 51 849) ;
- 85 659 patients intolérants aux statines ne seraient pas contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé comprenant l'ézétimibe seul (n = 43 506) ou en association à une statine de faible intensité (n = 42 153).

¹⁹ Bytçi I, Penson PE, Mikhailidis DP et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Eur Heart J. 2022 Sep 7;43(34):3213-3223. doi: 10.1093/eurheartj/ehac015. PMID: 35169843; PMCID: PMC9757867.

La population cible de NILEMDO (acide bempédoïque) chez les patients à très haut risque cardiovasculaire, intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, dont le taux de LDL-c n'est pas à l'objectif malgré un traitement optimisé, et présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire) peut être estimée à 85 600 patients.

Au total, la population cible de NILEMDO (acide bempédoïque) correspondant aux patients adultes à haut ou très haut risque cardiovasculaire, avec une intolérance avérée aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, dont le taux de LDL-c n'est pas à l'objectif malgré un traitement hypolipémiant optimisé, en cas de risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (prévention primaire) ou en cas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée (prévention secondaire), peut être estimée à 203 200 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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