

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**REPATHA** (evolocumab), anti-PCSK9**Progrès thérapeutique mineur dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes non contrôlées****Intérêt clinique insuffisant dans les hypercholestérolémies hétérozygotes familiales ou non familiales et les dyslipidémies mixtes primaires****L'essentiel**

- ▶ REPATHA a l'AMM dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygotes familiales et non familiales) ou les dyslipidémies mixtes et les hypercholestérolémies familiales homozygotes en association aux statines (excepté en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines).
- ▶ Dans les hypercholestérolémies homozygotes, l'efficacité de REPATHA, en association à d'autres hypolipémiants, a été démontrée uniquement en termes de réduction des paramètres biologiques (LDL-c). L'efficacité en termes de morbi-mortalité n'a pas été démontrée.
- ▶ Dans les hypercholestérolémies primaires et les dyslipidémies mixtes, il existe des alternatives thérapeutiques ayant fait la preuve de leur efficacité en termes de morbi-mortalité. Dans ce contexte, l'efficacité de l'evolocumab a été démontrée uniquement sur un critère biologique (réduction des taux de LDL-c) dans des études dans lesquelles la majorité des patients n'étaient pas traités à la dose maximale tolérée de statines et pour lesquels le niveau de risque cardiovasculaire n'a pas été systématiquement pris en compte.
- ▶ Il persiste des incertitudes quant à son observance et sur sa tolérance, notamment sur les fonctions neurocognitives, le risque de diabète et la tolérance hépatique.

Stratégie thérapeutique**Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte**

Chez la majorité des patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation des statines actuellement disponibles et qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité (prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes).

Chez les patients non contrôlés malgré une prise régulière à une posologie appropriée de statines, des associations d'hypocholestérolémiants peuvent être proposées : statine + ézétimibe ou statine + colestyramine.

Chez les patients dyslipidémiques et chez lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix entre trois médicaments : les fibrates, la colestyramine, l'ézétimibe.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu de l'absence de démonstration sur la morbi-mortalité et des incertitudes sur la tolérance et l'observance, la place de REPATHA dans la stratégie thérapeutique ne peut être établie.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Le pronostic est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-c et de son exposition permanente depuis sa naissance à un excès de LDLc.

L'objectif du traitement est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires. La prise en charge repose sur la prescription d'hypolipémiants. Les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou la colestyramine. Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être proposées. La prise en charge médicamenteuse doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles, REPATHA peut être proposé en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association aux traitements hypolipémiants en cours à doses maximales, avec ou sans aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL).

Données cliniques

- L'efficacité de l'evolocumab a été évaluée uniquement sur la réduction d'un critère biologique, le LDL-c. Il n'existe, à ce jour, pas de donnée justifiant de l'efficacité de l'evolocumab en termes de morbi-mortalité. Dans l'ensemble de ces études les patients à haut risque cardiovasculaire représentaient 43,5 à 46% des patients inclus sans stratification pour la majorité d'entre elles. Une analyse post-hoc des patients à haut risque CV issus de 4 études de phase III (1401/3433, soit 41% des patients inclus) a été effectuée par le laboratoire ; elle montre des résultats cohérents avec ceux observés dans la population générale (réduction du taux de LDL-c comprises entre 61 et 72%).
- Dans la majorité de ces études, l'evolocumab était administré en association aux statines, que les patients aient atteints ou pas les objectifs de LDL-c. Ainsi les taux de LDL-c à l'inclusion étaient relativement bas (environ 105 mg/dl) ce qui rend la prescription de REPATHA discutable chez les patients inclus dans ces études. Les critères d'inclusion relatifs au seuil de LDL-c dans les études, ont été très différents d'une étude à l'autre.
- Peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les études (<4%) ; ainsi, l'efficacité et la tolérance de l'evolocumab ne peut être établie dans cette population.
- Il persiste des incertitudes en termes de tolérance notamment en ce qui concerne :
 - l'impact de la réduction importante des taux de LDL-c et de l'obtention de niveau très bas de LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude en cours) et le risque de diabète,
 - le développement d'anticorps.
- Il persiste également des incertitudes en termes d'observance des patients avec ce traitement sous forme d'injection SC eu égard aux traitements hypolipémiants actuels tous disponibles par voie orale.
- Compte-tenu du mode d'action de cette spécialité (anticorps monoclonal), de son mode d'administration (SC) et des incertitudes en termes d'observance, son utilisation réelle ne peut être déterminée à ce jour.

Conditions particulières de prescription

- Médicament d'exception
- Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu par REPATHA est important dans les hypercholestérolémies homozygotes. Il est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou les dyslipidémies mixtes.
- L'ajout de REPATHA à un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphéreses, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie héréditaire homozygote (HFHo) non contrôlée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).
- Avis défavorable à l'inscription en pharmacie de ville et à l'hôpital dans les hypercholestérolémies primaires et les dyslipidémies mixtes.
- Avis favorable à l'inscription en pharmacie de ville et à l'hôpital dans les hypercholestérolémies homozygotes.

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 16 décembre 2015 (CT-14598) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »