

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

REPATHA (evolocumab), anti-PCSK9



Intérêt clinique important dans les hypercholestérolémies primaires ou dyslipidémies mixtes non contrôlée avec maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie et dans les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes non contrôlées, nécessitant une aphérèse, mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans les autres populations

L'essentiel

- ▶ REPATHA a l'AMM dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou les dyslipidémies mixtes, les hypercholestérolémies familiales homozygotes et les maladies cardiovasculaires athéroscléreuses.
- ▶ Dans les hypercholestérolémies primaires ou dyslipidémies mixtes, son efficacité en association à une statine a été démontrée en termes de réduction du taux de LDL-c et de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires par rapport à une statine seule. Il existe des incertitudes sur la quantité d'effet et la transposabilité des résultats observés.
- ▶ Dans les hypercholestérolémies hétérozygotes familiales sévères nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses, son efficacité en association à un traitement hypolipémiant a été démontrée sur la réduction du taux de LDL-c et la réduction au recours à des LDL-aphérèses par rapport à des LDL-aphérèses associées à un traitement hypolipémiant.
- ▶ Aucun bénéfice n'a été démontré sur la mortalité cardiovasculaire, la mortalité totale et la qualité de vie.

Indications préexistantes*

- REPATHA a l'AMM chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

Stratégie thérapeutique

Hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote ou non familiale) et dyslipidémie mixte

- L'objectif du traitement est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires. La prise en charge thérapeutique est guidée par des cibles de LDL-c à atteindre, différentes selon le niveau de risque cardiovasculaire du patient. Elle repose sur la prescription d'hypolipémiants associée à des mesures hygiéno-diététiques. Les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs à une posologie adaptée, être associées à l'ézétimibe ou en dernier lieu à la colestyramine.
- Chez les patients dyslipidémiques et chez lesquels un traitement par statine est mal toléré, le choix s'effectue entre les fibrates, la colestyramine et l'ézétimibe.
- En prévention secondaire, le traitement repose sur l'utilisation des statines. Malgré l'ensemble des traitements hypolipémiants disponibles, certains patients peuvent cependant rester non contrôlés. Des LDL-aphérèses peuvent également être envisagés chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ayant des taux élevés de LDL-c malgré un traitement oral optimisé.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

REPATHA est un traitement de 3^{ème} intention qui doit être réservé, en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé, aux patients :

- adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant un antécédent d'infarctus du myocarde, d'AVC non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (préventions secondaire) et non contrôlés (LDL-c $\geq$ 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée ;
- adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé, nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses.

Dans les autres situations, faute de donnée clinique, REPATHA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Données cliniques

- Deux études ont été réalisées : chez des patients à très haut risque cardiovasculaire avec une maladie cardiovasculaire cliniquement établie (étude FOURIER), chez des patients avec hypercholestérolémies familiales hétérozygotes traités par LDL-aphérèses (étude REPATHA APHERESIS).
- Dans l'étude FOURIER, randomisée en double aveugle réalisée chez 27 564 patients ayant une maladie cardiovasculaire cliniquement établie, l'intérêt de l'ajout de REPATHA à un traitement par statine a été démontré versus un traitement par statine seule sur la réduction de la survenue d'un premier événement cardiovasculaire combinant les décès cardiovasculaires, les IDM et les AVC (critère de jugement cliniquement pertinent) : 5,92% versus 7,35%, soit une différence absolue de 1,43% ; IC95% [0,73 ; 0,88] ; $p < 0,0001$. Ces résultats ont été principalement portés par une réduction du risque de survenue d'infarctus du myocarde. La différence absolue observée a cependant été faible et il n'a pas été observé de différence en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale.
Il existe des incertitudes sur la quantité d'effet et la transposabilité des résultats observés, au regard du faible pourcentage de patients traités à des doses maximales de statines (29%).
- Dans l'étude REPATHA APHERESIS, randomisée en ouvert réalisée chez 39 patients nécessitant des aphérèses régulières (tous les 15 jours ou toutes les semaines) en raison d'un LDL-c compris entre 100 et 190 mg/dL, après 4 semaines de traitement, un nombre significativement plus important de patients traités par evolocumab + traitement hypolipémiant optimisé (statine $\pm$ ézétimibe) n'a pas eu recours à une aphérèse conditionnelle aux semaines 5 ou 6 par rapport aux patients traités par LDL-aphérèses + traitement hypolipémiant optimisé (statine $\pm$ ézétimibe) : 84,2% versus 10,0%, soit une différence absolue de 74,2% (IC95% [44,6 ; 86,8] ; $p < 0,0001$). Le faible nombre de patients inclus dans cette étude et le suivi limité (26 semaines), avec un critère de jugement mesuré à la semaine 6, limite la transposabilité des résultats. Un tiers des patients inclus dans cette étude n'ont pas été traités par statine mais par LDL-aphérèses en raison d'une intolérance aux statines.
- L'impact sur la mortalité (cardiovasculaire et totale) et sur la qualité de vie n'a pas été démontré.
Peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les études (5% à 10%) ; ainsi, l'efficacité et la tolérance de l'evolocumab ne peut être établie dans cette population.

Conditions particulières de prescription

- Prescription initiale annuelle réservée aux spécialités en cardiologie, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou de médecine interne.
- Renouvellement non restreint.
- Médicament d'exception

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par REPATHA est important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez :
 - les 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 ;
 - les adultes présentant une HFHe, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.
- Il est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations des indications « hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte » et « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie ».
- L'ajout de REPATHA à un traitement hypolipémiant optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des populations éligibles au remboursement.

- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé dans les populations éligibles au remboursement.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 5 septembre 2018 (CT-16427) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »